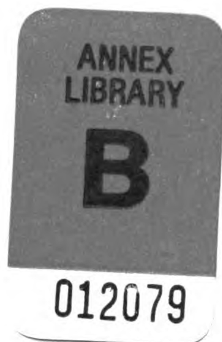

ANNEX
LIBRARY
B
012079




CORNELL UNIVERSITY LIBRARY
3 1924 057 727 244

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN
IN BADEN-BADEN

UND

Dr. W. STRAUB
PROF. DER PHARMAKOLOGIE
IN FREIBURG I. BR.

Einundneunzigster Band

(Mit 1 Abbildung, 43 Kurven und 1 Tafel)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1921

20/IV/22 S

A509997

Erstes und zweites Heft

Ausgegeben am 11. Oktober 1921

Drittes bis fünftes Heft

Ausgegeben am 4. November 1921

Sechstes Heft

Ausgegeben am 22. November 1921

I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Die treibenden Kräfte für den Flüssigkeitsstrom im Organismus.

II. Quellungsdruck der Eiweißkörper und Diurese. Zur Wirkungsweise des Coffeins als Diuretikum.

Von

Alexander Ellinger, Paul Heymann und Georg Klein.

Die in der vorhergegangenen Arbeit[1]) wiedergegebenen Beobachtungen über die Bedeutung des Quellungsdrucks der Kolloide, besonders der Sole für den Flüssigkeitsaustausch, legten die Frage nahe, wie die Tätigkeit der Niere durch diesen Faktor beeinflußt würde, und ob die Wirkungsweise harntreibender Mittel mit der Größe des Quellungsdrucks in Blut und Gewebe im Zusammenhang stünde.

In der Lehre von der Harnbildung und demgemäß in den Arbeiten über die Wirkung der Diuretika nimmt noch immer die Erörterung über Filtration und Rückresorption auf der einen, über physikalisch-chemisch nicht analysierbare Sekretionsvorgänge auf der anderen Seite den breitesten Raum ein, dagegen haben kolloidchemische Fragestellungen sich bisher, wenn man von der Lehre über die Wirkung der Salze absieht, nicht recht Eingang zu verschaffen gewußt[2]), obwohl M. H. Fischer im 9. Kapitel seines Buches über das Ödem (deutsche Ausgabe, Dresden 1910) eine Fülle von interessanten Anregungen gegeben hat, Erfahrungen aus der Kolloidchemie für die Lehre von der Harnbildung fruchtbar zu machen.

1) Dieses Archiv Bd. 90, S. 336.

2) Wir verweisen auf die Darstellung von Höber im Handbuch von Koranyi und Richter und in »Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe«, sowie von Magnus im Handbuch der Biochemie von Oppenheimer, wie auch die meisten neuesten Lehrbücher der Physiologie.

Freilich gelten Fischers Auseinandersetzungen mehr den Kolloiden des Nierenfilters und der Gewebezellen des Körpers als den Kolloidsolen des Blutes, aber er hebt doch an verschiedenen Stellen auch hervor, daß die gelösten Kolloide des Plasmas ähnlichen Gesetzen folgen müssen wie die Gele der Gewebe und die morphotischen Bestandteile des Blutes, ohne eigene Beobachtungen dafür beizubringen.

Er weist darauf hin (S. 93), daß »die Wasserdiurese nur proportional der Menge freien Wassers auftritt, mit anderen Worten proportional jener Menge Wassers, die nicht in Verbindung mit Kolloiden eingeführt wurde«, und daß in dem stark arteriellen Blut der Nierenarterien die Wasserbindung der Blutkolloide geringer ist und die Bedingungen für eine Wasserabscheidung günstiger sind als in dem venösen Blute besonders des Gastro-Intestinaltraktes, das besonders Resorptionsaufgaben zu erfüllen hat. In eine Erörterung und Kritik der einzelnen Punkte von Fischers Darstellung, die ähnlich wie seine Ödemtheorie zum Teil absichtlich stark schematisiert und auch hier wieder die Lehre von der Säuerung der Gewebe bei Sauerstoffmangel allzu stark in den Vordergrund rückt, kann hier nicht eingegangen werden.

Am prägnantesten hervorgehoben ist die Bedeutung des Quellungsdrucks der Eiweißsole im Plasma für die Filtration im Glomerulus wohl in der Darstellung von H. H. Meyer[1]) im Meyer-Gottliebschen Lehrbuch. Dort wird betont, daß der Quellungsdruck des Plasmas mit geringer Konzentration der Eiweißsole (bei Hydrämie) fällt, daß also bei gleichbleibendem Filtrationsdruck unter Umständen mehr Filtrate abgepreßt werden, daß schon bei einem geringen Druck eine Filtration eintreten kann. Die Höhe des Quellungsdrucks nimmt H. Meyer mit Starling zu 30 mm Hg an, d. h. gleich dem von Starling im Osmometer bestimmten »osmotischen Druck«. Dort wird auch gelegentlich der Besprechung der Salzdiurese darauf hingewiesen, daß durch bestimmte Salze eine Entquellung des Blutplasmas stattfindet und damit die Menge des disponiblen Wassers wächst, eine Folgerung, die auch Loewi[2]) schon in seiner Arbeit über Salzdiurese diskutiert hat. Nirgendwo scheint dagegen, soweit wir sehen, die Möglichkeit erörtert worden zu sein, ob auch andere Diuretika, wie das Coffein und andere Purinderivate ebenfalls den Quellungsdruck der Plasmaeiweißkörper beeinflussen.

1) Meyer-Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie, 3. Aufl., 1918, S. 335 ff.

2) Loewi, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 410.

Überblick über die gegenwärtigen Anschauungen vom Wirkungsmechanismus der Purinkörper auf die Diurese.

Die grundlegenden Feststellungen über das Zustandekommen der Coffeindiurese stammen von v. Schröder[1]). Er wies experimentell nach, daß sie nicht etwa eine Folge erhöhten Blutdrucks sei, daß vielmehr die zu einer Blutdruckssteigerung führende zentral bedingte Gefäßverengerung das Zustandekommen der Harnflut hindert. Mit Sicherheit läßt sich Diurese nach ihm beim Kaninchen nur erzielen, wenn der Einfluß des Vasomotorenzentrums durch Narkotika, wie Paraldehyd, Chloralhydrat oder Urethan, die übrigens selbst sämtlich schwach diuretisch wirken, ausgeschaltet wird oder die Nierennerven durchrissen sind. Während der Coffeindiurese steigt auch die absolute Menge des ausgeschiedenen Kochsalzes und Harnstoffes (durch Phosphor-Wolframsäure nicht fällbaren Stickstoffs), während die prozentische Menge dieser Bestandteile fällt. Beim Hunde ist die diuretische Wirkung des Coffeins nur gering. Auf der Höhe der Coffeindiurese entnommenes Kaninchenblut zeigt eine Vermehrung der Trockensubstanz um annähernd 10%.

Durch seine Versuche glaubte v. Schröder eine Wirkung des Coffeins durch Erhöhung des Blutdrucks und durch Hydrämie ausschließen zu können. Er kennzeichnet sie vielmehr als direkte Reizung des Nierenepithels und stellt sich somit auf den Boden der Heidenhainschen Theorie.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, durch mikroskopische Untersuchung der Niere während der Coffeindiurese die Annahme einer direkten Beeinflussung der Nierenepithelien zu stützen. Aber Veränderungen im mikroskopischen Bild speziell der Epithelien der Tubuli contorti, wie sie von einigen vermißt, von Hjelt[2]) gefunden wurden, können ebensogut mit einer verstärkten Sekretions- wie mit einer veränderten Resorptionstätigkeit dieser Elemente in Einklang gebracht werden, ganz abgesehen davon, daß Schlüsse aus mikroskopischen Bildern auf bestimmte Funktionsänderungen stets mit größter Vorsicht verwertet werden müssen.

Für eine verminderte Rückresorption unter der Einwirkung des Coffeins ist vor allem v. Sobieranski[3]), ein Schüler H. Meyers, eingetreten, der, soweit wir sehen, auch zuerst die Abhängigkeit der

1) W. v. Schröder, Über die Wirkung des Coffeins als Diuretikum. Arch. f. exp. Path. 1886, Bd. 22, S. 39 und 1887, Bd. 24, S. 85.

2) K. J. Hjelt, Virchows Arch. 1912, Bd. 207, S. 207.

3) v. Sobieranski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 35, S. 144 und Pflügers Arch. 1903, S. 98.

Coffeindiurese vom Gehalt der Gewebe an Wasser und harnfähigen Substanzen betont. Da seine Beweisführung zum Teil von der Voraussetzung ausgeht, daß Farbstoffe wie das Indigokarmin nicht, wie Heidenhain annimmt, vom Kanälchenepithel sezerniert, sondern im Glomerulus abgeschieden und in den Tubuli resorbiert werden, haben seine Schlußfolgerungen, daß Coffein die Rückresorption vermindere, nicht allgemein Anerkennung gefunden. Ähnliches gilt von den Beobachtungen über den osmotischen Druck der Rinde und des Marks (Hirokawa[1]) und ihren Chlorgehalt (Grünwald[2]), die für eine Hemmung der Rückresorption namentlich im Markteil durch Coffein angeführt worden sind.

Auch die Untersuchungen der Coffeinwirkungen an Nieren, die durch verschiedene Gifte mit stärkerer Wirkung auf die Glomeruli oder die Tubuli geschädigt waren (Hellin und Spiro[3]), Schlayer und Hedinger[4]), Mac Nider[5])) haben eine Entscheidung über den Angriffspunkt des Coffeins in der Niere bisher nicht erbracht.

Von den meisten Autoren — aber nicht allen — (Magnus[6])) anerkannt wird als ursächliches Moment der Coffeindiurese die von O. Löwi[7]) festgestellte stärkere Durchblutung der Niere. Nach ihm erweitern sich die Gefäße auch der entnervten Niere nach Coffein noch beträchtlich durch eine direkte Wirkung auf die Gefäßwand, die selbst nach Degeneration der Nierennerven noch eintritt. Auch in Fällen, wo keine gesteigerte Diurese eintritt, die verstärkte Durchblutung also nicht etwa eine Sekundärerscheinung der Diurese sein kann, ist nach Löwis Befunden die Durchblutung verstärkt. Er betrachtet »die Steigerung der Zirkulation in der Niere für die einzige oder mindestens die bei weitem wirksamste Ursache der Coffeindiurese«.

Die schon von anderen Experimentatoren beobachtete Tatsache und namentlich in der Klinik gemachte Erfahrung, daß wiederholte Gaben von Coffein schwächer wirken als die erste, die Coffein-»Gewöhnung« oder Coffein-»Ermüdung« der Niere, deutet Löwi dahin,

1) Hirokawa, Hofmeisters Beiträge 1908, Bd. 11, S. 487.

2) Grünwald, Deutsches Arch. f. klin. Medizin 1907, Bd. 88, S. 133.

3) Hellin und Spiro, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 368.

4) Schlayer und Hedinger, Experiment. Untersuch. über tox. Nephritis. Deutsches Arch. f. klin. Medizin, 1907, Bd. 90, S. 1.

5) MacNider, Journ. of pharmacology 1914, Bd. 6, S. 123.

6) Magnus, Die Tätigkeit der Niere. In Oppenheimers Handbuch der Biochemie 1910, Bd. III, S. 509 ff.

7) Fletcher, Henderson und Löwi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 15.

daß die Nierengefäße allmählich ihre Anspruchsfähigkeit auf den Reiz des Coffeins verlieren.

Außer den Wirkungen, die das Coffein an den Elementen der Niere selbst ausübt, ist in neuester Zeit auf Veränderungen im Wasser- und Salzaustausch zwischen Blut und Geweben hingewiesen worden, die für das Zustandekommen der Diurese von Belang sein müssen. K. Spiro[1]) hatte schon im Jahre 1902 mitgeteilt, daß bei Kaninchen nach Coffein ein vermehrter Lymphabfluß aus dem Ductus thoracicus eintritt, der bei Hunden nicht nachweisbar ist, und Veil und Paul Spiro[2]) haben, diesem Befunde weiter nachgehend, durch Mikroanalysen des Blutes festgestellt, daß bei nephrektomierten Kaninchen nach Coffeineinspritzung mehr Wasser und Kochsalz aus dem Blut in die Gewebe austritt, daß also Coffein ganz allgemein an den Gefäßkapillaren eine Wirkung auf den Flüssigkeitsaustausch ausübt.

Im Gegensatz dazu gibt Volhard[3]) an, daß nach unveröffentlichten Versuchen von Keller und Weinmann an seiner Klinik eine Abnahme des Gehalts an Eiweiß und Blutkörperchen der Diurese vorangehe.

Wenn auch diese entgegengesetzten Befunde auf den ersten Blick unvereinbar erscheinen, so weisen doch beide darauf hin, daß auch außerhalb der Niere ein Angriffspunkt des Coffeins liegt. Es wird am Schluß auf die Deutung dieser Versuche noch zurückzukommen sein. Sie waren unter anderem Veranlassung, das Verhalten des Flüssigkeitsautauschs zwischen Blut und Gewebe unter der Wirkung des Coffeins in übersichtlicherer Weise als bisher zu prüfen.

Experimenteller Teil.

1. Versuche am Froschdurchspülungspräparate[4]).

Es galt festzustellen, ob bei vergleichenden Durchspülungsversuchen an beiden Beinen des Froschpräparates, deren Anordnung in der Arbeit von Heymann[5]) und der vorstehenden Arbeit be-

1) K. Spiro und Vogt, Ergebnisse d. Physiologie 1902, Bd. 1, S. 436.

2) Veil und P. Spiro, Münch. med. Wochenschr. 1918, Bd. 65, 2. Teil, S. 1119. — Paul Spiro, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 368.

3) Volhard, Die doppelseitigen Nierenerkrankungen, in Mohr-Staehelin, Handb. d. inn. Medizin Bd. 3, 2. Teil, S. 1411.

4) Fast sämtliche Froschversuche wurden von Gg. Klein ausgeführt, der ausführlicher darüber in seiner ungedruckten Inauguraldissertation (Frankfurt 1920) berichtet.

5) Heymann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90, S. 27.

schrieben ist, das Flüssigkeitsbindungsvermögen des reinen oder mit Ringerlösung verdünnten Serums durch Zusätze von reinem Coffein eine Änderung erführe, die sich in der Flüssigkeits- und Gewichtsbilanz äußern müßte.

Zur Technik ist zu bemerken, daß die sämtlichen Versuche in den zum Teil recht heißen Sommermonaten des Jahres 1920 ausgeführt wurden, und daß sich deshalb die stärkere Wasserverdunstung von der Haut aus mehr geltend machte. Die dadurch bedingten Fehler lassen sich dadurch vermindern, daß die Pausen zwischen den Durchspülungen der beiden Beine und für die einzelnen Wägungen möglichst kurz gewählt wurden, und ferner durch Variierung der Reihenfolge, in der die Durchspülung mit der coffeinhaltigen und coffeinfreien Lösung aufeinander folgen. Die folgenden Versuchsprotokolle zeigen, daß in Kontrollversuchen bei peinlicher Einhaltung der technischen Vorschriften sehr gut übereinstimmende Werte an beiden Beinen trotz der stärkeren Verdunstung erhalten werden, wenn die Durchströmungsflüssigkeit beiderseits die gleiche ist. Um einen Einblick in die Zeitverhältnisse der ganzen Versuche zu gestatten, ist in den folgenden Protokollen — abweichend von den früheren — nicht nur die Dauer der Durchspülung, sondern sind die jeweiligen Zeiten selbst angegeben. Außer den in der vorigen Arbeit bereits angegebenen Versuchen 2 und 3 zeigen die folgenden Protokolle die Brauchbarkeit der Methode.

a) Kontrollversuche.

Versuch 1.

1. VI. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
$12^h\ 37'$—$12^h\ 41'$	7,0	6,7	—	164,3 164,6	—	l	Serum pur.
$12^h\ 48'$—$12^h\ 52'$	6,9	7,4	—	164,6 164,1	—	l	» »
			— 0,2		— 0,2		
$1^h\ 18'$—$1^h\ 22'$	6,9	6,5	—	163,5 163,8	—	r	» »
$1^h\ 32'$—$1^h\ 36'$	5,1	5,4	—	163,8 163,5	—	r	» »
			+ 0,1		± 0,0		

Versuch 2.

4. VI. 1920. Sommerfrosch (Offenbach).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
1 Stunde Ödem erzeugt			—	117,5	—	—	n/500 Phosphor-
				131,1			säure
$1^h\,40'$—$1^h\,45'$	8,2	7,5	—	129,5	—	l	Serum : Ringer
				130,1			2 : 1
$1^h\,50'$—$1^h\,55'$	8,5	8,3	—	130,1	—	l	Serum : Ringer
				130,3			2 : 1
			+ 0,9		+ 0,8		
$2^h\,21'$—$2^h\,26'$	6,4	5,9	—	129,6	—	r	Serum : Ringer
				130,1			2 : 1
$2^h\,30'$—$2^h\,35'$	5,0	4,7	—	130,1	—	r	Serum : Ringer
				130,4			2 : 1
			+ 0,8		+ 0,8		

Versuch 3.

8. VI. 1920. Sommerfrosch (Offenbach).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
1 Stunde Ödem erzeugt			—	134,4	—	—	n/500 Phosphor-
				137,8			säure
$3^h\,15'$—$3^h\,25'$	7,2	7,2	—	137,8	—	l	Serum : Ringer
				137,9			4 : 1
$3^h\,30'$—$3^h\,40'$	7,9	8,1	—	137,9	—	l	Serum : Ringer
				137,6			4 : 1
			— 0,2		— 0,2		
$4^h\,05'$—$4^h\,15'$	6,9	6,9	—	137,5	—	r	Serum : Ringer
				137,3			4 : 1
$4^h\,26'$—$4^h\,36'$	6,1	6,2	—	137,2	—	r	Serum : Ringer
				137,1			4 : 1
			— 0,1		— 0,3		

Die Versuche zeigen eine befriedigende **Übereinstimmung im Verhalten beider Beine bei getrennter Durchspülung.** In dem ersten Versuche wurde unverdünntes Serum benutzt, in den anderen Serum, das mit bikarbonatfreier Ringerlösung entsprechend verdünnt war. Bei Versuch 2 und 3 wurde vor dem Versuch an beiden Beinen ein Ödem erzeugt. Bei Durchströmung des Präparates,

also beider Beine mit verdünnten Säuren — in den Versuchen wurde meist n/1000—n/500 Phorphor- oder Schwefelsäure benutzt — schwellen beide Beine unter fibrillären Zuckungen stark an.

Die Ödembildung war bei den einzelnen Versuchen recht ungleich. Bei manchen Versuchen mußte längere Zeit durchströmt werden, um ein nennenswertes Ödem zu erzeugen, im Gegensatz zu den regelmäßiger verlaufenden Versuchen im Winter. Auch der Flüssigkeitsaustausch im normalen Präparat war von den Versuchen im Winter verschieden. Während damals Serum pur. und Serum-Ringer bis zu Verdünnungen 1 : 4 noch stark ödemwidrig wirkten, trat in den Versuchen des Sommers 1920 schon bei geringen Verdünnungen des Serums keine ödemwidrige Wirkung mehr auf. Es kam sogar ausnahmsweise vor, daß bei Durchspülung mit reinem Serum Flüssigkeitsretention im Muskel stattfand, und der Flüssigkeitsaustausch hat in der Regel bei viel höheren Konzentrationen Gleichgewicht erreicht.

Es ließ sich, wie in der vorigen Arbeit ausgeführt wurde, vermuten, daß der Flüssigkeitsaustausch bei Anwendung gleicher Durchspülungsflüssigkeit sich verschieden gestalten müsse, je nach dem Quellungsdruck, der in dem Gewebe, d. h. der Froschmuskulatur herrsche und daß so sich das verschiedene Verhalten der verschiedenen Frösche erkläre. Da diese Größe außer vom Ionisierungsgrade der Kolloide hauptsächlich von ihrer Konzentration abhängt, wurden an einem Bein der durchströmten Tiere gleichzeitig Stickstoffbestimmungen nach Kjeldahl (Mikro-Kjeldahl) ausgeführt, und zwar wurden von dem betreffenden Frosch der N-Gehalt des Blutes, des Serums, der Lymphe und des Muskels bestimmt. Durchströmt wurden Sommerfrösche und Winterfrösche, die bei gleicher Temperatur im Eisschrank aufgehoben waren und vom hiesigen Institut für vegetative Physiologie (Prof. Embden) uns in dankenswerter Weise überlassen wurden, je 10 Minuten mit Serum verschiedener Verdünnung. Die gefundenen Werte des N-Gehalts, d. h. in der Hauptsache des Eiweißgehaltes des Muskels, lassen sich am besten verwerten. Demnach scheint — wie aus folgender Tabelle ersichtlich — zwischen der Höhe des Stickstoffgehaltes im Muskel und dem Eintritt des Flüssigkeitsgleichgewichts ein gewisser Zusammenhang zu bestehen.

Die Tabelle lehrt, daß erhebliche Schwankungen im N-Gehalt aller untersuchten Flüssigkeiten und der Muskulatur bei gesunden Fröschen vorkommen und daß die Abweichungen des Muskel-N bei den frischen Sommerfröschen untereinander größer sind als bei den Eisschrankfröschen. Bei Variationen im Stickstoffgehalt des Muskels

Laufende Nr.	Datum	N-Gehalt in % in				Konzentration der Durchspülungs-flüssigkeit	Flüssig-keits-bilanz	Gewichts-bilanz
		Blut	Serum	Lymphe	Muskel			
				a) Sommerfrösche (Würzburg).				
1	17. VI.	0,98	0,81	0,14	2,41	Serum 4/5	+0,2	—0,1
		0,98	0,84	0,15	2,55	» 1/3	+1,5	+1,2
				0,19				
2	24. VI.	0,83	0,74	0,12	2,18	» pur.	—1,2	—1,2
		0,88	0,73	0,18	2,16	» 2/3	—0,6	—0,6
						» 1/3	—0,1	±0
						» 1/5	—0,1	+0,3
3	29. VI.	0,90	0,82	0,27	1,99	» pur.	—1,1	—1,3
		0,93	0,84	0,31	1,91	» 2/3	—0,3	—0,2
						» 1/3	+0,3	+0,3
						» 1/5	+0,4	+0,2
				b) Eisschrankfrösche.				
4	28. VI.	0,86	0,74	0,67	2,08	Serum pur.	—0,9	—0,7
		0,82	0,72	0,62	2,17	» 2/3	—0,3	—0,2
						» 1/3	+0,3	+0,3
						» 1/5	+0,4	+0,2
5	2. VII.	0,82	0,79	0,27	2,02	» pur.	—0,5	—0,3
		0,79		0,25	2,06	» 2/3	—0,2	—0,2
						» 1/3	—0,1	±0
						» 1/5	+0,5	+0,4
6	19. VI.	—	1,06	0,10	1,80	» pur.	—1,2	—1,2
			1,10	0,12	1,85	» 2/3	—0,5	—0,4
				1,13		» 1/3	+0,2	+0,2

zwischen 1,83 und 2,17% sind im Flüssigkeitsaustausch keine großen Unterschiede. Das Gleichgewicht tritt bei einer Durchspülung mit auf 1/3—2/3 verdünntem Serum ein. Dagegen liegt bei Frosch 1 mit 2,5% N im Muskel das Gleichgewicht bei einem 4/5 verdünnten Serum, und bei 1/3 verdünntem Serum geht viel Flüssigkeit in den Muskel. Ein genaues Parallelgehen von N-Gehalt des Muskels und zum Gleichgewicht nötiger Serumkonzentrationen kann nicht erwartet werden, weil, wie schon ausgeführt, für den Quellungsdruck im Muskel nicht nur die Quantität der vorhandenen Eiweißkörper maßgebend ist, sondern auch andere Momente wie etwa das Vorhandensein von Säureeiweiß, das durch starken Quellungsdruck ausgezeichnet ist.

b) Durchspülungen mit Serum mit und ohne Coffeinzusatz.

In den nächsten Versuchen wurde das eine Bein mit Serum pur. oder mäßig verdünntem Serum durchströmt, so daß ein Austritt von Flüssigkeit aus dem Muskel eintrat. Das Präparat selbst war nicht vorbehandelt, d. h. es war kein Ödem vorher erzeugt. Das andere Bein wurde mit derselben Flüssigkeit durchströmt, es wurde der Flüssigkeit jedoch jeweils 0,4 ccm einer Coffeinlösung zu 19,6 ccm

Versuch 4.

15. VI. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
4h 45′—4h 50′	7,3	7,6	—	143,1	—	l	Serum pur.
				142,7			
4h 56′—5h 01′	7,6	8,1	—	142,7	—	l	» »
				142,0			
5h 07′—5h 12′	6,0	6,2	—	142,0	—	l	» »
				141,6			
			—1,0		—1,5		
5h 29′—5h 34′	5,9	6,2	—	141,2	—	r	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
				141,2			
5h 38′—5h 43′	6,6	6,6	—	141,2	—	r	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
				140,9			
5h 49′—5h 54′	6,6	6,8	—	140,9	—	r	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
				140,6			
			—0,5		—0,6		

Versuch 5.

2. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
11h 42′—11h 47′	6,2	6,4	—	164,2	—	l	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
				163,8			
11h 51′—11h 56′	6,9	7,5	—	163,8	—	l	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
				163,1			
			—0,8		—1,1		
12h 06′—12h 11′	6,2	6,7	—	162,7	—	r	Serum pur.
				162,2			
12h 16′—12h 21′	8,2	8,9	—	162,2	—	r	» »
				161,3			
			—1,2		—1,4		

Serum zugesetzt, die in 1 ccm 2 mg N, also nicht ganz 0,7% wasserfreies Coffein enthielt. Die Coffeinkonzentration war also etwa 1 : 7000.

Versuch 6.

3. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
9^h 48—9^h 53′	5,8	5,8	—	162,6	—	l	Serum pur. + 0,4
				162,5			Coffein : 20
10^h 00′—10^h 05′	5,1	5,5	—	162,5	—	l	Serum pur. + 0,4
				162,1			Coffein : 20
			— 0,4		— 0,5		
10^h 20′—10^h 25′	4,9	5,1	—	161,6	—	r	Serum pur.
				161,6			
10^h 31′—10^h 36′	4,8	5,7	—	161,5	—	r	» »
				160,7			
			— 1,1		— 0,9		

Versuch 7.

5. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
11^h 21′—11^h 26′	7,0	7,0	—	166,4	—	l	Serum pur. + 0,4
				166,3			Coffein : 20
11^h 31′—11^h 36′	6,6	7,7	—	166,3	—	l	Serum pur. + 0,4
				165,2			Coffein : 20
			— 1,1		— 1,2		
11^h 47′—11^h 52′	5,8	6,5	—	164,9	—	r	Serum pur.
				164,2			
11^h 56′—12^h 01′	6,7	7,7	—	164,2	—	r	» »
				163,3			
			— 1,7		— 1,6		

Wir ersehen aus diesen Versuchen, daß der Zusatz von Coffein auf die Durchströmungsflüssigkeit eine deutliche Wirkung zeigt. An dem mit Coffein durchströmten Bein trat nicht so viel Flüssigkeit aus dem Muskel in die Durchströmungsflüssigkeit über wie bei dem nicht mit Coffein durchströmten Bein. Zum Zeichen, daß dabei die Reihenfolge, welches Bein zuerst mit Coffein durchströmt wird, ohne Bedeutung ist, wurde in den letzten drei Versuchen Serum ohne Coffein erst an zweiter Stelle durchgespült. Die Wirkung blieb dieselbe.

Bei den nächsten Versuchen wurde zuerst ein künstliches Ödem erzeugt. Dann wurde wie in den vorigen Versuchen erst Serum in

Versuch 8.

9. VI. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
1 Stunde Ödem erzeugt			—	168,8 182,2	—	—	n/500 Phosphorsäure
11h 47′—11h 52′	6,7	8,1	—	182,2 180,6	—	l	Serum : Ringer 4:1
11h 58′—12h 03′	6,0	7,4	—	180,6 179,1	—	l	» : » 4:1
12h 12′—12h 17′	4,6	5,0	—	179,1 178,7	—	l	» : » 4:1
			— 3,2		— 3,5		
12h 47′—12h 52′	6,0	7,0	—	177,5 176,5	—	r	Serum : Ringer 4:1 + 0,4 Coffein : 20
12h 58′—1h 03′	5,2	5,6	—	176,5 176,0	—	r	Serum : Ringer 4:1 + 0,4 Coffein : 20
1h 10′—1h 15′	3,9	4,5	—	176,0 175,4	—	r	Serum : Ringer 4:1 + 0,4 Coffein : 20
			— 2,0		— 2,1		

Versuch 9.

14. VI. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
30 Minuten Ödem erzeugt			—	134,0 139,7	—	—	n/500 Phosphorsäure
11h 37′—11h 42′	7,6	7,8	—	139,7 139,5	—	l	Serum : Ringer 4:1
11h 49′—11h 54′	6,6	6,8	—	139,5 139,3	—	l	» : » 4:1
12h 00′—12h 05′	6,2	6,3	—	139,2 139,0	—	l	» : » 4:1
			— 0,5		— 0,7		
12h 27′—12h 32′	9,6	0,6	—	138,7 138,7	—	r	Serum : Ringer 4:1 + 0,4 Coffein : 20
12h 38′—12h 43′	6,1	6,2	—	138,7 138,5	—	r	Serum : Ringer 4:1 + 0,4 Coffein : 20
12h 51′—12h 56′	5,4	5,5	—	138,5 138,2	—	r	Serum : Ringer 4:1 + 0,4 Coffein : 20
			— 0,2		— 0,5		

verschiedenen Konzentrationen durch das eine Bein, durch das andere Bein dieselbe Flüssigkeit mit Coffeinzusatz durchspült. Die Wirkung war dieselbe wie in der ersten Versuchsreihe.

Versuch 10.

15. VI. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
50 Minuten Ödem erzeugt			—	140,0 144,4	—	—	n/500 Phosphorsäure
5h 19′—5h 24′	6,8	7,3	—	144,4 143,9	—	l	Serum pur.
5h 30′—5h 35′	6,6	7,0	—	143,9 143,4	—	l	» »
5h 40′—5h 45′	6,0	6,1	—	143,4 143,2	—	l	» »
			— 1,0		— 1,2		
6h 01′—6h 06′	6,0	6,0	—	142,9 142,8	—	r	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
6h 10′—6h 15′	5,9	6,1	—	142,8 142,6	—	r	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
6h 28′—6h 32′	6,9	6,8	—	142,5 142,7	—	r	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
			— 0,1		— 0,2		

Versuch 11.

9. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
10 Minuten Ödem erzeugt			—	161,3 167,8	—	beide	n/1000 H_2SO_4
11h 25′—11h 28′	4,4	5,4	—	167,3 166,2	—	l	Serum : Ringer 1 : 2
10h 39′—10h 42′	4,5	5,0	—	166,2 165,6	—	l	» : » 1 : 2
			— 1,5		— 1,7		
10h 52′—10h 56′	4,4	4,5	—	164,9 164,8	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
11h 07′—11h 10′	5,5	5,2	—	164,3 164,6	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
			+ 0,2		+ 0,2		

Versuch 12.

12. VII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
4 Minuten Odem erzeugt			—	173,4	—	beide	n/1000 H_2SO_4
				178,4			
1^h 19′—1^h 22′	5,2	6,4	—	178,4	—	l	Serum : Ringer 1 : 2
				177,0			
1^h 26′—1^h 29′	4,8	5,6	—	177,0	—	l	» : » 1 : 2
				176,2			
			— 2,0		— 2,2		
1^h 40′—1^h 43′	3,9	4,4	—	175,7	—	r	Serum : Ringer 1 : 2
				175,2			+ 0,4 Coffein : 20
1^h 46′—1^h 49′	9,9	10,1	—	175,2	—	r	Serum : Ringer 1 : 2
				164,9			+ 0,4 Coffein : 20
			— 0,7		— 0,8		

Aus beiden Versuchsserien ergibt sich der Schluß, daß durch Coffeinzusatz das Wasseranziehungsvermögen der Serumeiweißkörper, d. h. ihr Quellungsdruck, herabgesetzt wird.

Bei den folgenden Versuchen wurden Serumkonzentrationen gewählt, die eine Retention im Muskel bedingten. Zuerst wieder eine Reihe Versuche ohne vorhergehendes Ödem:

Versuch 13.

15. VI. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
11^h 30′—11^h 37′	7,0	6,4	—	137,7	—	l	Serum : Ringer 4 : 1
				138,1			
11^h 42′—11^h 49′	6,2	6,1	—	138,1	—	l	» : » 4 : 1
				138,1			
11^h 54′—12^h 01′	6,1	6,1	—	138,1	—	l	» : » 4 : 1
				138,1			
			+ 0,7		+ 0,4		
12^h 33′—12^h 40′	5,1	5,4	—	137,5	—	r	Serum : Ringer 4 : 1
				137,5			+ 0,40 Coffein : 20
12^h 43′—12^h 50′	7,4	7,4	—	137,3	—	r	Serum : Ringer 4 : 1
				137,3			+ 0,40 Coffein : 20
12^h 55′—1^h 02′	6,8	6,7	—	137,3	—	r	Serum : Ringer 4 : 1
				137,3			+ 0,40 Coffein : 20
			— 0,2		— 0,2		

Versuch 14.

16. VI. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
10^h 54′—10^h 59′	7,0	6,2	—	147,2 147,9	—	l	Serum : Ringer 2 : 1
11^h 07′—11^h 12′	6,0	5,9	—	147,9 147,9	—	l	» : » 2 : 1
11^h 16′—11^h 21′	6,3	6,3	—	147,9 147,7	—	l	» : » 2 : 1
			+ 0,9		+ 0,5		
11^h 35′—11^h 40′	4,5	4,6	—	147,4 147,4	—	r	Serum : Ringer 2 : 1 + 0,4 Coffein : 20
11^h 44′—11^h 49′	7,6	7,3	—	147,4 147,5	—	r	Serum : Ringer 2 : 1 + 0,4 Coffein : 20
11^h 54′—11^h 59′	7,4	7,7	—	147,5 147,3	—	r	Serum : Ringer 2 : 1 + 0,4 Coffein : 20
			— 0,1		— 0,1		

Versuch 15.

16. VI. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
5^h 06′—5^h 13′	7,3	5,9	—	159,5 160,5	—	l	Serum : Ringer 2 : 1
5^h 20′—5^h 27′	5,6	5,0	—	160,5 160,9	—	l	» : » 2 : 1
5^h 37′—5^h 48′	4,5	4,4	—	160,9 160,9	—	l	» : » 2 : 1
			+ 2,1		+ 1,4		
6^h 03′—6^h 10′	5,2	5,3	—	160,1 160,1	—	r	Serum : Ringer 2 : 1 + 0,4 Coffein : 20,0
6^h 15′—6^h 23′	7,1	7,1	—	160,1 159,8	—	r	Serum : Ringer 2 : 1 + 0,4 Coffein : 20,0
6^h 28′—6^h 39′	4,8	4,6	—	159,8 159,7	—	r	Serum : Ringer 2 : 1 + 0,4 Coffein : 20,0
			+ 0,1		— 0,4		

Bei den folgenden Versuchen wurden kleinere Coffeindosen gewählt (Coffeinkonzentration 1 : 28000).

Versuch 16.

14. VII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
10^h 45′—10^h 48′	6,2	6,0	—	163,4 163,6	—	l	Serum : Ringer 1 :
10^h 53′—10^h 56′	5,7	5,7	—	163,6 163,5	—	l	» : » 1 :
			+ 0,2		+ 0,1		
11^h 06′—11^h 09′	4,0	4,0	—	163,1 163,1	—	r	Serum : Ringer 1 : + 0,1 Coffein : 2
11^h 13′—11^h 16′	4,8	5,0	—	163,1 162,8	—	r	Serum : Ringer 1 : + 0,1 Coffein : 2
			— 0,2		— 0,3		

Versuch 17.

14. VII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
11^h 02′—1^h 05′	8,0	7,5	—	170,0 170,5	—	l	Serum : Ringer 1 :
1^h 10′—1^h 13′	7,0	6,8	—	170,5 170,6	—	l	» : » 1
			+ 0,7		+ 0,6		
1^h 36′—1^h 39′	6,2	6,2	—	170,7 170,6	—	r	Serum : Ringer 1 : + 0,1 Coffein : 2
1^h 44′—1^h 47′	4,9	5,1	—	170,6 170,3	—	r	Serum : Ringer 1 : + 0,1 Coffein : 2
			— 0,2		— 0,4		

Bei den drei nächsten Versuchen wurde wieder ein künstliches Ödem erzeugt.

Versuch 18.

10. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
9h 43′—9h 48′	Ödem erzeugt			178,5 183,9	—	beide	n/1000 H_2SO_4
10h 11′—10h 16′	6,4	5,3	—	183,7 184,7	—	l	Serum : Ringer 1 : 2
10h 21′—10h 26′	3,9	3,6	—	184,7 185,0	—	l	» : » 1 : 2
			+ 1,4		+ 1,3		
10h 41′—10h 46′	5,7	5,6	—	184,4 184,5	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
10h 50′—10h 55′	7,5	7,5	—	184,5 184,5	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
			+ 0,1		+ 0,1		

Versuch 19.

12. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
5 Minuten Ödem erzeugt			—	161,9 171,4	—	beide	Ringerlösung
10h 32′—10h 35′	8,2	7,4	—	168,8 169,6	—	l	Serum : Ringer 1 : 2
10h 40′—10h 42′	6,6	7,1	—	169,6 169,1	—	l	» : » 1 : 2
			+ 0,3		+ 0,3		
10h 51′—10h 54′	6,9	7,4	—	168,6 168,1	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
11h 03′—11h 06′	9,3	9,9	—	168,1 167,3	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
			— 1,1		— 1,3		

Versuch 20.

8. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
18 Minuten Ödem erzeugt			—	153,6 159,0	—	beide	n/1000 H_2SO_4
5^h 08′—5^h 11′	7,0	7,0	—	158,7 158,7	—	l	Serum : Ringer 1 : 2
5^h 15′—5^h 18′	5,9	5,9	—	158,7 158,6	—	l	» : » 1 : 2
			± 0		+ 0,1		
5^h 32′—5^h 35′	6,6	6,0	—	158,0 158,6	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
5^h 41′—5^h 44′	6,6	6,0	—	158,6 159,1	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
			+ 1,2		+ 1,1		

Nach dem Ausfall der ersten Versuchsreihe, durch welche die den Quellungsdruck herabsetzende Wirkung des Coffeins festgestellt war, sollte man erwarten, daß bei Konzentrationen der Durchspülungsflüssigkeit, die einen Flüssigkeitsaustritt in den Muskel bedingen, dieser Austritt erleichtert wird. Die Versuche fielen aber, mit Ausnahme von Versuch 20, bei dem ohne Coffein Gleichgewicht, mit Coffein eine Zurückhaltung von 1,1 g erfolgte, sämtlich im entgegengesetzten Sinne aus: Es trat bei Coffeinzusatz weniger Flüssigkeit ins Gewebe als ohne Coffein.

Dieses Resultat ließ sich erklären, wenn aus der Durchspülungsflüssigkeit so viel Coffein in den Muskel übertrat, daß die Wirkung auf den Quellungsdruck der Eiweißkörper im Gewebe sich stärker geltend machte, als auf die des Serums. Es wurde versucht, die Berechtigung dieser Annahme dadurch zu prüfen, daß in verschiedenen Versuchen der Coffeingehalt des Zu- und Abflusses wenigstens annähernd bestimmt wurde.

Die Methodik, die sich auf die Löslichkeit des Coffeins in Chloroform stützt, war folgende:

10 ccm Serum werden mit 95 %igem Alkohol auf 50 ccm aufgefüllt. Der Niederschlag wird nach 1 Stunde abfiltriert; vom Filtrat wurden 40 ccm auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft, der Trockenrückstand mit wasserfreiem Chloroform wiederholt heiß extrahiert. Die gewonnene Chloroformlösung wird durch ein trockenes Filter filtriert, gut nachgewaschen und auf 10 ccm eingeengt. Von dieser Lösung

werden je 5 ccm zu einer Mikro-Kjeldahl-Bestimmung benützt und so der chloroformlösliche Stickstoff im verwandten Serum benutzt.

Kontrollanalysen im Serum mit und ohne Coffeinzusatz ergaben folgende Resulte:

I. In 10 ccm Serum (1/2 verdünnt) chloroformlöslicher N gefunden	0,306 mg
In 10 ccm Serum mit Coffeinzusatz chloroformlöslicher N gefunden	0,736 »
Coffein-N gefunden	0,43 mg
» zugesetzt	0,40 »
II. In 10 ccm Serum (1/3 verdünnt) chloroformlöslicher N gefunden	0,239 »
In 10 ccm Serum mit Coffeinzusatz chloroformlöslicher N gefunden	0,648 »
Coffein-N gefunden	0,409 mg
» zugesetzt	0,40 »

Dem Serum zugesetztes Coffein läßt sich also mit befriedigender Genauigkeit wiederfinden.

Um ein Urteil darüber zu gewinnen, wieviel Coffein aus der Durchspülungsflüssigkeit verschwindet, mußte erst festgestellt werden, ob von dem chloroformlöslichen N des Serums selbst, dessen Menge in verschiedenen Sera variiert, ein Teil bei der Durchspülung verschwindet:

Reines Serum mit 0,58 mg chloroformlöslichem N in 10 ccm wurde 2 mal 10 Minuten durch das Froschpräparat gespült. Die aufgefangene Flüssigkeit enthielt 0,504 mg chloroformlöslichen N. Der Verlust betrug also 0,076 mg, d. h. etwa 13 %.

Bei diesem Versuch war eine mäßige Flüssigkeitsentziehung aus dem Gewebe eingetreten. In einem zweiten Versuch wurden 10 ccm auf 1/5 verdünntes Serum durchgeleitet, wobei Flüssigkeit im Gewebe zurückblieb. Die Zufuhrflüssigkeit enthielt 0,17 mg, der Abfluß nur 0,06 mg chloroformlöslichen N, also ein Verlust von 0,11 mg oder 65 %.

Die Bestimmungen des chloroformlöslichen Stickstoffs in Durchspülungsversuchen mit und ohne Coffein gaben folgendes Resultat:

Versuch 11 (s. oben).

Flüssigkeitsbilanz ohne Coffein — 1,5
» mit » + 0,2

Im Coffein-Serumzufluß auf 10 ccm: 0,45 mg chloroformlöslicher N	davon 0,4 mg im zugesetzten Coffein
Im Coffein-Serumabfluß auf 10 ccm: 0,42 mg chloroformlöslicher N	

Der Verlust an Coffein-N ist also minimal, höchstens 0,03 mg.

Versuch 21.

Flüssigkeitsbilanz mit und ohne Coffein — 0,2

Im Coffein-Serumzufluß auf 10 ccm: 0,54 mg chloroformlöslicher N	davon 0,4 mg im zugesetzten Coffein
Im Coffein-Serumabfluß auf 10 ccm: 0,16 mg chloroformlöslicher N	

Der Verlust beträgt also 0,38 mg. Nimmt man an, daß 65 % des chloroformlöslichen Serum-N in das Gewebe gegangen seien, d. h. in diesem Fall $\frac{(0,54 - 0,4) \cdot 65}{100} = 0,091$ mg, dann müssen 0,29 mg, also fast $^3/_4$ des Coffein-N in das Gewebe gegangen sein, wo sie ihre Wirkung auf den Quellungsdruck ausüben müssen. Im gleichen Sinne fielen die Resultate in zwei weiteren noch nicht angeführten Versuchen aus.

Versuch 22.

Reines, unverdünntes Serum: Flüssigkeitsbilanz — 1,0
Unverdünntes Serum mit Coffein: » — 0,6

Im Coffein-Serumzufluß auf 10 ccm: 1,0 mg chloroformlöslicher N	davon 0,4 mg im zugesetzten Coffein
Im Coffein-Serumabfluß auf 10 ccm: 0,65 mg chloroformlöslicher N	

Der Verlust beträgt also 0,35 mg, davon 13 % auf den choroformlöslichen Serum-N abgerechnet, bleiben also Verlust an Coffein-N 0,22 mg, also 55 %.

Versuch 23.

$^1/_5$ verdünntes Serum ohne Coffein: Flüssigkeitsbilanz — 0,1
$^1/_5$ » » mit » » + 0,2

Im Coffein-Serumzufluß auf 10 ccm: 0,7 mg chloroformlöslicher N	davon 0,4 mg im zugesetzten Coffein
Im Coffein-Serumabfluß auf 10 ccm: 0,38 mg chloroformlöslicher N	

Verlust an chloroformlöslichem N: 0,32 mg, wovon ein Teil auf den chloroformlöslichen Serum-N kommt.

Trotz der Unsicherheiten, mit denen die errechneten Werte für die in das Gewebe übergetretenen Coffeinmengen behaftet sind, weil die Menge des chloroformlöslichen Serumstickstoffes, die den gleichen Weg geht, sich nur sehr ungenau schätzen läßt, beweisen die Analysen doch, daß die Mengen, die übertreten, sehr verschieden sind, und daß sie in den Versuchen den geringsten Wert erreichen, in denen die Wirkung auf den Quellungsdruck der Eiweißkörper im Serum am größten ist.

Die oben ausgesprochene Erklärung für die in verschiedenen Versuchen scheinbar entgegengesetzte Wirkung des Coffeins auf den

Flüssigkeitsaustausch findet also in den Analysen ihre Begründung. Je nach der Menge Coffein, die im Serum oder im Gewebe ihre Wirkung auf den Quellungsdruck entfaltet, wird entweder die Resorption von Flüssigkeit aus dem Gewebe oder ihr Übertritt ins Gewebe vermindert, und es kann auch, wie vereinzelt, z. B. in Versuch 21, beobachtet wurde, die Wirkung auf den Flüssigkeitsaustausch ganz ausbleiben. So werden auch die entgegengesetzten Befunde verständlich, die Veil und P. Spiro auf der einen, Keller und Weinmann auf der anderen Seite am Menschen und Kaninchen hinsichtlich der Bluteindickung bzw. Blutverdünnung erhoben haben. Am lebenden Säugetier wird das Resultat des Flüssigkeitsaustausches auch davon abhängen, ob und wie schnell das in das Gewebe übergetretene Coffein zersetzt wird.

c) Versuche über die Wirkung des Coffeins auf den Flüssigkeitsaustausch bei Durchspülung mit kolloidfreier Zuckerlösung.

Bei allen angeführten Versuchen könnte noch der Einwand erhoben werden, daß durch das Coffein eine Änderung in der Durchlässigkeit der Gefäßwand eintreten könnte und dadurch der Ausfall der Versuche bedingt sei. Um diesen Einwand auszuschließen, wurde als Durchströmungsflüssigkeit eine eiweißfreie, zuckerhaltige (hypertonische) Lösung gewählt.

Zuerst wurden wieder Kontrollversuche ausgeführt, die zeigen sollen, daß die Wirkung der Durchströmungsflüssigkeit in jedem Bein die gleiche ist. Solche Versuche sind als Versuch 4 und 5 in der vorhergehenden Arbeit bereits angeführt.

Bei den nächsten Versuchen wurde, wie in den Serumversuchen, Coffein bei der Durchströmungsflüssigkeit des einen Beines zugesetzt.

Versuch 24.

30. VI. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
^{h} 16′—1^{h} 17′	6,3	9,4	—	166,5 163,5	—	1	25 % Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
^{h} 21′—1^{h} 22′	5,9	7,0	—	163,5 162,5	—	1	25 % Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
			—4,2		—4,0		

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
1^{h} 37′—1^{h} 38′	3,6	6,5	—	162,2 159,4	—	r	25 % Traubenzuckerlösung
1^{h} 44′—1^{h} 45′	5,3	6,2	—	159,4 158,7	—	r	25 % Traubenzuckerlösung
			— 3,8		— 3,5		

Versuch 25.

3. VIII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
5^{h} 09′—5^{h} 10′	5,7	10,5	—	188,6 183,8	—	l	25 % Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
5^{h} 15′—5^{h} 16′	7,1	9,3	—	183,8 181,7	—	l	25 % Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
			— 7,0		— 6,9		
5^{h} 31′—5^{h} 32′	4,4	9,5	—	181,3 176,3	—	r	25 % Traubenzuckerlösung
5^{h} 39′—5^{h} 40′	7,5	8,8	—	176,3 175,1	—	r	25 % Traubenzuckerlösung
			— 6,4		— 6,2		

Versuch 26.

5. VIII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
12^{h} 07′—12^{h} 08′	4,1	7,1	—	142,4 139,4	—	l	25 % Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
12^{h} 12′—12^{h} 13′	3,9	5,9	—	139,4 137,4	—	l	25 % Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
			— 5,0		— 5,0		
12^{h} 25′—12^{h} 26′	3,8	7,7	—	137,0 133,1	—	r	25 % Traubenzuckerlösung
12^{h} 31′—12^{h} 32′	3,2	4,8	—	133,1 131,6	—	r	25 % Traubenzuckerlösung
			— 5,5		— 5,4		

Versuch 27.

5. VIII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
1^h 25′—1^h 26′	4,1	6,4	—	123,7 121,5	—	l	25% Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
1^h 31′—1^h 32′	2,9	3,9	—	121,5 120,5	—	l	25% Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
			— 3,3		— 3,2		
1^h 46′—1^h 47′	2,8	5,5	—	120,4 117,8	—	r	25% Traubenzuckerlösung
1^h 48′—1^h 49′	2,6	3,5	—	117,8 117,0	—	r	25% Traubenzuckerlösung
			— 3,6		— 3,4		

Versuch 28.

9. VIII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
11^h 22′—11^h 24′	4,1	6,6	—	175,3 172,8	—	l	25% Zuckerlösung
11^h 30′—11^h 32′	4,7	5,0	—	172,8 172,6	—	l	25% Zuckerlösung
			— 2,8		— 2,7		
11^h 43′—11^h 45′	4,0	6,7	—	172,3 169,7	—	r	25% Zuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
11^h 50′—11^h 52′	3,9	3,7	—	169,7 170,0	—	r	25% Zuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
			— 2,5		— 2,3		

Mit Ausnahme des folgenden Versuches, bei dem der Verdacht eines technischen Fehlers bei der Ausführung besteht, haben wir kaum eine Wirkung des Coffeins gesehen, zum mindesten nicht eine Wirkung, die den ersten wasserentziehend wirkenden Serumversuchen gleichkommt. Danach dürfte der Einwand beseitigt sein, daß die Veränderung des Flüssigkeitsaustausches durch eine Wirkung des Coffeins auf die Gefäßwand bedingt wird. Man müßte denn an-

nehmen, daß die Durchlässigkeit für Wasser und Krystalloide ohnehin eine optimale ist, und daß die Änderung der Gefäßdurchlässigkeit nur am leichten Durchtritt von Kolloiden zu erkennen wäre.

Versuch 29.

29. VI. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
$5^h\ 22'$—$5^h\ 23'$	5,7	9,6	—	176,2 172,0	—	l	25 % Traubenzuckerlösung
$5^h\ 30'$—$5^h\ 32'$	6,3	7,4	—	172,0 170,8	—	l	25 % Traubenzuckerlösung
			— 5,0		— 5,4		
$5^h\ 44'$—$5^h\ 45'$	4,5	7,4	—	170,0 167,0	—	r	25 % Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
$5^h\ 59'$—$6^h\ 01'$	6,2	6,4	—	167,0 166,9	—	r	25 % Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
			— 3,1		— 3,1		

Wir haben deshalb auch eine Versuchsreihe angestellt, in der als Durchspülungsflüssigkeit Gummi-Ringerlösungen mit und ohne Coffeinzusatz verwendet wurde.

d) Versuche über die Wirkung des Coffeins auf den Flüssigkeitsaustausch bei Durchspülung mit Gummilösungen.

Wenn durch das Coffein die Gefäßwand durchlässiger für das Kolloid Gummi würde, so müßte bei Coffeinzusatz die wasserentziehende Wirkung des Gummis sich weniger stark geltend machen. Wenn dagegen die Coffeinwirkung sich im wesentlichen am Quellungsdruck der Eiweißkörper geltend macht, so muß sie in den Gummiversuchen entweder überhaupt nicht zur Geltung kommen, oder, wenn Coffein bei den 10 Minuten lang dauernden Versuchen in nennenswerter Menge übergetreten ist, wird der Quellungsdruck der Gewebeflüssigkeit herabgesetzt, und es tritt leichter Flüssigkeit aus dem Gewebe aus, bzw. weniger ins Gewebe ein. (In den Zuckerversuchen wurde, um die Coffeinwirkung aufs Gewebe möglichst einzuschränken, eine Durchspülungsdauer von nur 2 Minuten gewählt.)

Versuch 30.

9. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Flüssigkeitsbilanz	Gewicht	Gewichtsbilanz in g	Gewichtsbilanz in %
0	—	—	—	—	—	51,0	—	—
5	r	5% Gummi-Ringer	10,2	10,2	±0,0 } −0,2	51,1	+0,1 } ±0	+0,2
5	r	5 » »	10,2	10,4	−0,2 }	51,0	−0,1 }	−0,2
5	l	5 » Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	10,2	10,3	−0,1 } −0,2	50,8	−0,2 } −0,3	−0,4
5	l	5% Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	12,1	12,2	−0,1 }	50,7	−0,1 }	−0,2

Versuch 31.

9. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Flüssigkeitsbilanz	Gewicht	Gewichtsbilanz in g	Gewichtsbilanz in %
0	—	—	—	—	—	26,0	—	—
5	l	5% Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	12,2	11,5	+0,7	26,6	+0,6	+2,3
5	r	5% Gummi-Ringer	14,5	14,3	+0,2	26,9	+0,3	+1,1

Versuch 32.

10. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Flüssigkeitsbilanz	Gewicht	Gewichtsbilanz in g	Gewichtsbilanz in %
0	—	—	—	—	—	38,1	—	—
5	l	10% Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	7,5	7,1	+0,4	38,4	+0,3	+0,9
5	l	10% Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	8,2	8,6	−0,4	38,0	−0,4	−1,1
5	r	10% Gummi-Ringer	10,1	10,0	+0,1	38,0	±0,0	±0
5	r	10 » »	6,9	6,8	−0,1	38,0	±0,0	±0

Versuch 33.

10. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Flüssigkeitsbilanz	Gewicht	Gewichtsbilanz in g	Gewichtsbilanz in %
0	—	—	—	—	—	48,5	—	—
5	l	5% Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	4,2	3,6	+ 0,6	49,1	+ 0,6	+ 1,2
5	r	5% Gummi-Ringer	7,8	7,2	+ 0,6	50,3	+ 0,4	+ 0,8

In den Versuchen 30, 31, 32 und 33 liegen die Unterschiede rechts und links innerhalb der Versuchsfehler.

Versuch 34.

7. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Flüssigkeitsbilanz		Gewicht	Gewichtsbilanz in g		Gewichtsbilanz in %
0	—	—	—	—	—		31,1	—		—
5	r	2% Gummi-Ringer	17,1	16,3	+ 0,8	+ 0,5	31,8	+ 0,7	+ 0,3	+ 2,1
5	r	2 » »	8,7	9,0	— 0,3		31,4	— 0,4		— 1,2
5	l	2 » Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	11,0	10,9	+ 0,1	— 0,1	31,3	— 0,1	— 0,4	— 0,3
5	l	2% Gummi-Ringer Coffein 1 : 7000	10,1	10,3	— 0,2		31,0	— 0,3		— 1,0

Versuch 35.

9. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Flüssigkeitsbilanz		Gewicht	Gewichtsbilanz in g		Gewichtsbilanz in %
0	—	—	—	—	—		30,6	—		—
5	l	5% Gummi-Ringer	11,2	10,4	+ 0,8	+ 0,4	31,2	+ 0,6	+ 0,2	+ 2
5	l	5 » »	5,6	6,0	— 0,4		30,8	— 0,4		— 1,3
5	r	5% Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	4,7	5,0	— 0,3	— 0,4	30,4	— 0,4	— 0,6	— 1,3
5	r	5% Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	12,6	12,7	— 0,1		30,2	— 0,2		— 0,7

Versuch 36.

10. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Flüssigkeitsbilanz		Gewicht	Gewichtsbilanz in g		Gewichtsbilanz in %
0	—	—	—	—	—		47,5	—		—
5	r	10% Gummi-Ringer	7,6	7,7	— 0,1	— 0,4	47,5	± 0,0	— 0,2	± 0
5	r	10 » »	7,6	7,9	— 0,3		47,3	— 0,2		— 0,4
5	l	10% Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	6,8	7,4	— 0,6	— 1,2	46,8	— 0,5	— 1,0	— 1,1
5	l	10% Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	8,1	8,7	— 0,6		46,3	— 0,5		— 1,1

In den Versuchen 34—36 tritt entweder mehr Flüssigkeit aus dem Gewebe oder weniger aus der Blutbahn aus.

Die sämtlichen angestellten Versuche bestätigen also die Richtigkeit unserer Annahme, daß eine **Änderung in der Durchlässigkeit der Gefäßwand beim Flüssigkeitsaustausch unter Coffeinwirkung keine Rolle spielt.**

2. Versuche mit Ultrafiltration.

Wir haben auch versucht, am leblosen Modell den Einfluß von Coffein auf den Quellungsdruck der Eiweißsole nachzuweisen. Mancherlei physikalisch-chemische Methoden boten sich zu diesem Zwecke dar; von ihnen schien uns am geeignetsten die **Bestimmung der Geschwindigkeit der Filtration im Ultrafilter.** Denn, wie in der Einleitung ausgeführt wurde, dürfen wir einen wesentlichen Teilprozeß der Harnbereitung, die Abscheidung kolloidfreier Lösung krystalloider Blutbestandteile im Glomerulus, des »provisorischen Harns«, wie E. Frey sich ausgedrückt hat, nach Ansicht der weitaus meisten Physiologen als eine Art von Ultrafiltrationsprozeß betrachten, wobei für unsere Frage davon abgesehen werden kann, ob es sich um eine reine Ultrafiltration (gegen Luft) oder um eine unter hydrostatischem Druck erfolgende Diffusion gegen eine Flüssigkeit (im Kapselraum) durch eine kolloidundurchlässige Membran handelt. Es ist für unsere Zwecke auch von sekundärer Bedeutung, wie man sich die Rolle der Membranen bei den Vorgängen denkt, ob ein Durchtritt von Krystalloidlösung durch die Poren der Membran erfolgt, durch die die Kolloidteilchen nicht hindurchtreten können, oder ob eine Verteilung des Dispersionsmittels zwischen den Solen der filtrierenden Lösung und dem Gel der Membran dem Durchtritt vor-

angehen muß. Es wird in letzter Linie immer ein bestimmter für die einzelnen Filtermembranen verschiedener »Filterwiderstand« zu überwinden sein, und das Resultat des Durchtritts von Flüssigkeit wird, außer von anderen Faktoren, wesentlich von der Fähigkeit der dispersen Teilchen der filtrierenden Flüssigkeit, Dispersionsmittel zu binden, abhängig sein.

Diese Eigenschaft der dispersen Teilchen wird sowohl den Minimaldruck, unter dem ein Durchtritt durch die Membran erfolgt, wie die Geschwindigkeit des Durchtritts mitbestimmen müssen. Selbstverständlich können Veränderungen in der Durchlässigkeit der Membran während solcher Versuche eintreten. Davon wird noch wiederholt zu sprechen sein.

Von den beiden sich darbietenden Methoden, Bestimmung des Minimaldrucks und Bestimmung der Filtrationsgeschwindigkeit, wählten wir nach einigen orientierenden Versuchen die letzte, da sie leichter zu gleichmäßigen Resultaten führt. Sie kann natürlich keine absoluten Werte für die Größe des Wasserbindungsvermögens der Kolloidsole liefern, aber sie kann Veränderungen dieser Größe durch Zusätze in untereinander vergleichbaren Werten ausdrücken. Man muß sich bei der Übertragung der Versuchsresultate auf die Vorgänge im Glomerulus vor Augen halten, daß — die sonstige prinzipielle Gleichheit der Vorgänge einmal angenommen — wesentliche Unterschiede noch immer darin bestehen, daß die Ultrafiltration im Glomerulus rhythmisch pulsierend erfolgt[1]) und daß immer neue Mengen des filtrierenden Bluts in der Niere der Ultrafiltration unterworfen werden. Beide Umstände werden in der lebenden Niere vermutlich zu noch größeren Ausschlägen führen als im starren Modell des Ultrafilters.

Unsere Versuchsanordnung war folgende: Wir benutzten aus äußeren Gründen als Ultrafilter das bewährte Bechholdsche Modell, das für hohe Drucke ausgeführt ist, obwohl wir nur mit geringen Drucken arbeiteten (50—120 mm Hg), die etwa innerhalb der Größenordnung des Blutdrucks in der Niere lagen[2]). Die Drucke wurden erzeugt durch das Gefälle eines Wasserstroms, der aus einer hochgestellten Mariotteschen etwa 5 l fassenden Reservoirflasche in eine

1) Siehe H. Bechhold, van Bemmelen-Festschrift 1910 und Die Kolloide in Biologie und Medizin, 2. Aufl., 1919, S. 360/61.

2) Wir sind Herrn Prof. Bechhold für die freundliche leihweise Überlassung eines Ultrafilterapparates, für Unterweisung in der Technik der Ultrafiltration und der Herstellung der Filter, sowie für sein stetes Interesse, das sich in zahlreichen Ratschlägen bei der Besprechung kolloidchemischer Fragen bekundete, zu größtem Danke verpflichtet.

ebenso große Flasche ablief. Die zweite (Druck)flasche trug einen doppelt durchbohrten, festgebundenen Gummistopfen. Durch die eine Bohrung ragte das Wassereinflußrohr in die Flasche, durch die andere ging ein rechtwinklig gebogenes, kürzeres, unmittelbar unter dem Stopfen abgeschnittenes Rohr, das durch Druckschlauch mit dem Ultrafilter verbunden war. In den Druckschlauch war ein T-Stück eingefügt, dessen einer Schenkel mit einem Quecksilber-Manometer verbunden war, so daß der Druck, unter dem die Ultrafiltration erfolgte, jederzeit abgelesen werden konnte. Nach wenigen Minuten stellt sich in dem System ein konstanter Druck ein, indem das Wasser aus der Reservoirflasche in die Druckflasche nur noch abtropft. Eine Füllung der Reservoirflasche genügt so zur Unterhaltung eines etwa 10 Stunden dauernden Filtrationsversuchs. Die durchfiltrierte Flüssigkeit wurde mittels eines Trichters, dessen obere Öffnung etwas größer als die Filterfläche war, und der dicht an den Filtrierapparat angesetzt war, in einem Meßzylinder aufgefangen. Um Verdunstung an der unteren Filterfläche zu vermeiden, ruhte der Trichter auf einem dicken, etwas Wasser enthaltenden Batterieglas, in dem der Meßzylinder stand, und war die ganze Apparatur (Ultrafilter nebst Trichter und Batterieglas) mit einem feuchten Tuch umgeben. Als Filter wurden Eisessig-Kollodiumfilter benutzt, die auf Filtrierpapier mit 5- oder 7%igem Eisessigkollodium erzeugt wurden.

Kontrollversuche mit reinem Pferdeserum oder einer Mischung von gleichen Teilen Serum und Säugetier-Ringerlösung zeigten bald, daß bei Anwendung guter Filter unter den beschriebenen Bedingungen drei und mehr Filtrationen sich ausführen lassen, bei denen im Laufe von 3 Stunden und mehr stündlich die fast genau gleiche Menge eines klaren, eiweißfreien, oder höchstens ganz schwach bei der Essigsäurekochprobe sich trübenden Filtrats zu erhalten ist. Damit war die notwendige Versuchsgrundlage gewonnen, um den Einfluß von zugesetzten Substanzen auf die Ultrafiltrationsgeschwindigkeit festzustellen. Es wurden stets drei Versuche hintereinander mit dem gleichen Filter unter dem gleichen Druck angestellt: Versuch 1 und 3 ohne Zusatz, Versuch 2 mit Zusatz der zu prüfenden Substanz. Nur wenn die Filtrationsgeschwindigkeiten in Versuch 1 und 3 innerhalb enger Grenzen übereinstimmten, und die Filtrate praktisch eiweißfrei waren, wurden die Versuche verwertet, im anderen Falle, wenn eine allmählich steigende Geschwindigkeit durch Durchlässigwerden des Filters oder eine Abnahme der Geschwindigkeit durch Filterverstopfung von Versuch zu Versuch sich einstellte, wurden sie nicht berücksichtigt. Zwischen zwei Versuchen wurde der Filterapparat

entleert, die obere Filterfläche mit Ringerlösung abgespült und leicht abgetupft oder nur abgetupft. Nach 3 Stundenversuchen war der Inhalt des Filterapparates bei Anwendung der Serum-Ringermischung stets noch eine homogene Lösung.

Versuch 37, 38, 39.

3., 5., 6. VII. 1920. 75 mm Hg.

Filtrans je 40 ccm	Menge des Filtrats nach		
	1 Stunde	3 Stunden	6 Stunden
Serum-Ringer ää	0,6	2,0	3,4
Serum-Ringer ää, Coffein 1 : 2800	**1,4**	**2,8**	**4,2**
Serum-Ringer ää	0,8	2,0	3,2

Versuch 40, 41, 42.

16., 16., 17. II. 1921. 80 mm Hg.

Filtrans je 50 ccm	Menge des Filtrats nach		
	1 Stunde	2 Stunden	3 Stunden
Serum-Ringer ää	3,7	6,0	—
Serum-Ringer ää, Coffein 1 : 7000	**4,5**	**7,0**	—
Serum-Ringer ää	3,6	5,8	—

Versuch 43, 44, 45.

8., 9., 10. VII. 1920. 75 mm Hg.

Filtrans je 50 ccm	Menge des Filtrats nach		
	1 Stunde	2 Stunden	6 Stunden
Serum-Ringer ää	0,8	1,6	3,8
Serum-Ringer ää, Coffein 1 : 14000	**1,2**	**2,2**	**4,6**
Serum-Ringer ää	0,8	1,4	3,4

Versuch 46, 47, 48.

15., 16., 17. VII. 1920. 75 mm Hg.

Filtrats je 50 ccm	Menge des Filtrats nach		
	1 Stunde	2 Stunden	6 Stunden
Serum-Ringer ää	1,0	1,8	4,6
Serum-Ringer ää, Coffein 1 : 14000	**1,8**	**3,2**	**5,8**
Serum-Ringer ää	1,0	2,0	5,0

Versuch 49, 50, 51.

10., 12., 15. VII. 1920. 75 mm Hg.

Filtrans je 50 ccm	Menge des Filtrats nach	
	1 Stunde	2 Stunden
Serum-Ringer āā	0,8	1,4
Serum-Ringer āā, Coffein 1:14000	**1,6**	**2,6**
Serum-Ringer āā	1,0	1,8

Versuch 52, 53, 54.

26., 26., 27. VII. 1920. 75 mm Hg.

Filtrans je 50 ccm	Menge des Filtrats nach		
	1 Stunde	2 Stunden	3 Stunden
Serum-Ringer āā	3,6	5,6	7,6
Serum-Ringer āā, Coffein 1:56000	**4,4**	**6,4**	**8,5**
Serum-Ringer āā	3,6	5,4	6,8

In allen diesen Versuchen, die noch durch eine Anzahl gleichsinnniger aus unseren Protokollen ergänzt werden könnten, zeigt sich also eine sehr erhebliche Beschleunigung der Filtrationsgeschwindigkeit, die bei der schwächsten angewandten Verdünnung von Coffein 1:56000 im 3 Stundenversuch fast 20%, bei höheren Konzentrationen in den ersten 2 Stunden meist 40%, einmal sogar annähernd 60% beträgt.

Nur einmal fiel ein Versuch im entgegengesetzten Sinne aus:

Versuch 55, 56, 57.

19., 21., 22. VI. 1920. 75 mm Hg.

Filtrans je 25 ccm	Menge des Filtrats nach 6 Stunden
Serum (rein)	3,2
Serum rein, Coffein 1 : 7000	**2,2**
Serum rein	3,0

Bei relativ hoher Coffeinkonzentration und Filtration von reinem Serum trat eine Verminderung der Filtrationsgeschwindigkeit auf; es war dies der erste Versuch, den wir mit der beschriebenen Methodik anstellten. Wir können zur Zeit noch nicht sagen, ob hier ein uns

unbekannter methodischer Fehler vorlag, oder ob die Wirkung des Coffeins auf den Quellungsdruck sich je nach Konzentration, H-Ionengehalt usw. quantitativ und dem Vorzeichen nach verschieden gestalten kann, wie das nach den Untersuchungen von Pauli und Handovski[1]) und Falek[2]) für den Einfluß von Coffein auf die innere Reibung von dialysiertem Serum und von Belak[3]) auf die Muskelquellung gilt. Diese Frage soll in einer besonderen Untersuchung, in der nebeneinander die Wirkung von Coffein auf die Ultrafiltrationsgeschwindigkeit, Viskosität und Oberflächenspannung des gleichen Serums bestimmt wird, geprüft werden. Hier genügt es, festzustellen, daß mit dieser einen Ausnahme[4]) stets das Coffein wie im Froschdurchspülungs- so auch im Ultrafiltrationsversuche den Quellungsdruck des Serums herabsetzte, und das in Konzentrationen, die den in vivo bei therapeutischer Verwendung oder bei Diureseversuchen erreichten, zum mindesten nahe kommen.

Auch bei den Versuchen im Ultrafilter war dem Einwand zu begegnen, daß die Beschleunigung der Filtrationsgeschwindigkeit durch eine Einwirkung des Coffeins auf die Membran, ihren Quellungszustand und ihre Durchlässigkeit veranlaßt würde. Sprach hiergegen auch schon die Tatsache, daß in dem jeweiligen dritten Versuche die Geschwindigkeit die gleiche wie im ersten war, daß also die supponierte Änderung der toten Membran außerordentlich leicht reversibel hätte sein müssen, so wurden doch noch sicherheitshalber Versuche mit Zucker- und Gummilösungen angestellt.

Versuch 58, 59, 60.

16., 17., 17. IX. 1920. 105 mm Hg.

Filtrans je 50 ccm	Menge des Filtrats nach 1 Stunde
25% Traubenzucker-Ringer	31,4
25 » Traubenzucker-Ringer, Coffein 1:7000	31,0
25 » Traubenzucker-Ringer	30,6

1) Biochem. Zeitschrift 1910, Bd. 25, S. 510.

2) Ebenda 1912, Bd. 41, S. 462.

3) Ebenda 1917, Bd. 83, S. 165.

4) Anmerkung bei der Korrektur: Ich habe bei häufigen Wiederholungen der Coffeinversuche z. T. mit veränderter Ultrafiltrationsmethode nicht regelmäßig Beschleunigung gefunden. Die hierfür in Betracht kommenden Ursachen werden demnächst im Zusammenhang mit den Wirkungen des Coffeins auf die Viskosität an anderer Stelle erörtert werden. (E.)

Versuch 61, 62, 63.

17., 18., 18. III. 1921. 80 mm Hg.

Filtrans je 50 ccm	Menge des Filtrats nach 1 Stunde	2 Stunden
2% Gummi-Ringer	4,8	7,2
2 » Gummi-Ringer, Coffein 1 : 5000	4,6	7,0
2 » Gummi-Ringer	4,9	7,4

Versuch 64, 65, 66.

15., 15., 16. III. 1921. 80 mm Hg.

Filtrats je 25 ccm	Menge des Filtrats nach 1 Stunde	2 Stunden
2% Gummi-Ringer	4,2	6,4
2 » Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	4,2	6,5
2 » Gummi-Ringer	4,2	6,4

In keinem Falle wurde eine Änderung der Filtrationsgeschwindigkeit wahrgenommen. Eine Änderung der Membran kommt also für eine so eklatante Beschleunigung der Ultrafiltration des Coffeinserums als bestimmender Faktor nicht in Betracht.

Endlich wurde auch die ultramikroskopische Beobachtung noch zum Studium der entquellenden Wirkung des Coffeins herangezogen[1]).

Versuch 67.

30. VII. 1920. Ultramikroskopische Untersuchung.

a) Serum-Ringerlösung $^1/_4$: Gesichtsfeld optisch leer bis auf vereinzelte unbewegliche glänzende und matte Partikelchen. (Verunreinigungen?)

b) Die gleiche Lösung, der vor einer Stunde Coffein (1 : 7000) zugesetzt war, und die schon makroskopisch ganz schwache Opaleszenz zeigte: In jedem Gesichtsfelde zahllose, stark lichtbrechende Partikel in schnellster Eigenbewegung.

c) Zusatz von Coffein 1 : 56000 zu Lösung a: Makroskopisch keine Opaleszenz. In jedem Gesichtsfeld mäßig zahlreiche Partikel mit Eigenbewegung, von kleinerer Gestalt und nicht ganz so stark lichtbrechend wie b.

d) Kontrolle wie a, nachdem die Lösung etwa 1 Stunde offen gestanden hatte: ganz vereinzelt Partikel mit Eigenbewegung.

1) Herr Dr. Kraus, Assistent am Institut für Kolloidforschung, hatte die Güte, den Versuch anzustellen und mit uns gemeinsam zu beobachten. Wir danken ihm dafür auch an dieser Stelle herzlich.

Die Beobachtung gelingt in dieser Reinheit nur, wenn das verwandte Serum unter dem Ultramikroskop wirklich optisch leer erscheint, was nicht immer der Fall ist. Aber auch bei weniger geeignetem Ausgangsmaterial ließ sich die Entquellung so gut beobachten, daß der Beobachter aus dem ultramikroskopischen Bild erkennen konnte, ob Serum mit oder ohne Coffeinzusatz vorlag.

Folgerungen über die Wirkungsweise des Coffeins als Diuretikum.

Aus der gewonnenen Erkenntnis heraus, daß Coffein den Quellungsdruck der Eiweißkörper vermindert, lassen sich prinzipiell neue Vorstellungen über die Wirkungsweise des Coffeins als Diuretikum entwickeln.

Für jeden, der nicht überhaupt die Anwendung physikalisch-chemischer Gesetze auf die Lehre von der Harnabsonderung abweist, ergeben sich Folgerungen sowohl für Wirkungen an der Niere, wie außerhalb der Niere, die auf eine gemeinsame Grundwirkung zurückgeführt werden. Eine solche Annahme ist, wie in der Besprechung der Literatur erwähnt, von K. Spiro schon in Betracht gezogen. Aber während bisher ein Angriff an der Kapillarwand angenommen wurde, zeigt sich jetzt, daß die physikalisch-chemische Veränderung der Bluteiweißkörper das Wesentliche ist. Daß Coffein auch auf die Gefäßwand im Sinne einer Entquellung wirkt, ist sehr wohl möglich. Es fragt sich aber, ob dadurch eine Veränderung im Flüssigkeitsaustausch hervorgerufen wird. Die Froschversüche mit Zucker- und Gummidurchspülung haben jedenfalls keinen Anhaltspunkt dafür gegeben.

Man kann daran denken, daß die von Löwi beobachtete, peripher bedingte Gefäßerweiterung in der Niere, ebenso wie die der Koronar- und Gehirngefäße mit einer Entquellung der Gefäßwandung zusammenhängt, obwohl dann schwer einzusehen wäre, warum sie auf diese Organe beschränkt sein sollte. Ihre Bedeutung für das Zustandekommen der Diurese bleibt durch unsere Untersuchungsergebnisse unberührt. Aber sie erscheint nicht mehr als die einzig nachgewiesene Ursache der Diurese, als die sie bisher von vielen angesehen wurde, und die von anderen ausgesprochene Vermutung, daß sie eine Sekundärerscheinung der Diurese sei, ist nicht vollkommen widerlegt.

In der Niere muß sich die Coffeinwirkung auf den Quellungsdruck der Bluteiweißkörper zunächst in Glomerulus äußern. Bis dahin gebundenes Wasser bzw. Salzlösung wird frei

und leichter abpreßbar. Ohne also eine Hydrämie hervorzurufen, wirkt das Coffein im gleichen Sinne. Auch die von Schröder betonte absolute Vermehrung der Kochsalz- und Harnstoffausscheidung ist so ohne weiteres verständlich, wenn man annimmt, daß diese in Blut gelösten Krystalloide im Glomerulus mit filtriert werden.

Aber auch die von Hans Meyer und seinen Schülern angenommene verminderte Rückresorption erhält eine Erklärung. Ebenso wie die Resorption aus dem Gewebe ins Blut, im Froschpräparat durch Coffeinzusatz zum Serum eine Verminderung erleidet, wird die Rückresorption in den Harnkanälchen eine Hemmung erfahren, wenn die treibende Kraft, das Wasseranziehungsvermögen der Eiweißkörper, herabgesetzt wird.

Diese Erklärungen dürften genügen, um die diuretische Wirkung des Coffeins verständlich und die wenig besagende Annahme oder Umschreibung, daß das Coffein die Nierenepithelien zu einer stärkeren Sekretion reize, überflüssig zu machen, zumal von einer Sekretionssteigerung in typisch sezernierenden Drüsen durch Coffein nichts bekannt ist.

Was die Wirkung des Coffeins außerhalb der Niere angeht, so ist schon im experimentellen Teil darauf hingewiesen, daß sie verschieden ausfallen kann, je nach der Menge, die ins Gewebe übertritt und nach dem Quellungsdruck, der im Gewebe herrscht. Wir sahen, daß in den meisten Versuchen der Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blut ins Gewebe durch Coffein eingeschränkt wird, oder daß sogar der Flüssigkeitsstrom die umgekehrte Richtung einschlagen kann. Das kann namentlich in Fällen von Ödembereitschaft den Erfolg der Coffeintherapie unterstützen. Aber auf der anderen Seite ermöglicht das wechselnde Verhalten des Flüssigkeitsaustauschs auch das Verständnis für Versager in der Coffeinbehandlung, namentlich da, wo ein hoher Quellungsdruck im Gewebe herrscht, wie es u. a. bei hoher Kohlensäurespannung im Gewebe anzunehmen ist. Aus den Versuchen von Fischer ließ sich annehmen, und durch Ultrafiltrationsversuche im hiesigen Institut ist es bewiesen, daß Kohlensäure den Quellungsdruck im Serum erheblich heraufsetzt. In solchen Fällen kann natürlich die Wirkung des Coffeins unzureichend sein, um den Abfluß aus dem Gewebe ins Blut zu erleichtern. Noch ein anderes Moment ist zu berücksichtigen. Handovski[1]) hat in W. Paulis Institut gezeigt, daß Coffein die innere Reibung von Serumeiweiß, die mit dem Quel-

1) a. a. O.

lungsdruck in enger Beziehung steht, herabsetzt, die von Säureeiweiß aber erhöht. Wenn für den Quellungsdruck sich bei Säureeiweiß das gleiche ergeben sollte, dann würde auch dieser Umstand in Fällen von lokaler Gewebesäuerung einer Ödemresorption entgegenwirken.

Endlich wird für Coffein-»Ermüdung«, wie für das Ausbleiben einer starken Diurese bei trocken gefütterten Kaninchen und Hunden das Verhalten des Quellungsdrucks eine ausreichende Erklärung geben; denn in beiden Fällen genügt Erhöhung des Wassergehaltes der Gewebe — also Verminderung des über die Norm gestiegenen Quellungsdrucks — um die Coffeindiurese wieder in Gang zu bringen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, das aus neubeobachteten physikalisch-chemischen Wirkungen des Coffeins auf die Eiweißkörper alle wesentlichen experimentellen und klinischen Beobachtungen über seine Wirkung als harntreibendes Mittel eine befriedigende Erklärung finden.

II.

Aus der Medizinischen Klinik in Greifswald.

Untersuchungen über die Kreislaufgeschwindigkeit bei experimentellen Anämien.

Von

Prof. P. Morawitz und Dr. G. Denecke.

Trotz vieler Bestrebungen der letzten Jahrzehnte, die Kreislaufgeschwindigkeit zu messen und einen Eindruck von Änderungen des Stromvolumens unter krankhaften Bedingungen zu gewinnen, ist die Zahl sichergestellter Tatsachen auf diesem Gebiete gering. Das hängt z. T. mit den großen technischen Schwierigkeiten der meisten Methoden zusammen, die zur Bestimmung der Kreislaufgeschwindigkeit dienen. Möglichkeiten, Fehler zu machen, sind zahlreich. Außerdem scheint es aber, daß auch den Methoden selbst z. T. prinzipielle Fehler anhaften, die sich besonders dann geltend machen, wenn man am kranken Organismus arbeitet.

Man kann die heute üblichen Verfahren einteilen in solche, bei denen ein körperfremdes Gas inhaliert wird (Zuntz 1, Krogh und Lindhard 2, Bornstein 3) und in solche, bei denen aus dem Vergleiche der körpereigenen Gase des rechten und linken Herzens die Kreislaufgeschwindigkeit errechnet wird. (Zuntz und Hagemann 4, Loewy und v. Schroetter 5, Plesch 6.) Das zuletzt erwähnte Verfahren ist unzweifelhaft das zuverlässigere. Die Schwierigkeit besteht hier hauptsächlich darin, die Blutgase des rechten Herzens zu bestimmen. A. Loewy und v. Schroetter haben das durch Analyse von Alveolarluft erreicht, die aus einem durch Lungenkatheter abgesperrten Lungenlappen stammte und durch Verschluß des Bronchus in Spannungsausgleich mit dem Blute des rechten Herzens gebracht worden war. Dazu ist freilich ein bronchoskopischer Eingriff erforderlich. Daher hat das an sich gewiß sehr brauchbare Verfahren nur eine sehr beschränkte Breite der Anwendung. Plesch hat diese

Schwierigkeit dadurch umgangen, daß er die Spannung der Gase des venösen Blutes mit einem Gasgemisch sich ausgleichen läßt, das aus einem Sacke wiederholt ein- und ausgeatmet wird. Dadurch ist die Methode natürlich auch am kranken Menschen anwendbar geworden. Aber es hat sich ein neuer Mißstand ergeben: Es ist nämlich höchst fraglich, ob in der kurzen Zeit der Sackatmung stets ein völliger Spannungsausgleich zwischen den Blutgasen des rechten Herzens und des Sackes zu erreichen ist. Speziell muß man das für manche Krankheiten bezweifeln (dekompensierte Herzkrankheiten), bei denen überhaupt nur eine ganz oberflächliche Atmung möglich ist. Fridericia (7) hat versucht, durch Kontrolluntersuchungen das Verfahren von Plesch zuverlässiger zu gestalten. Es ist dadurch aber gleichzeitig ganz unhandlich geworden. Übrigens kommt für kranke, schlecht atmende Menschen verschiedener Art, besonders für Lungenkranke, auch für Herzkranke, vielleicht noch eine andere Fehlermöglichkeit in Frage: Der O_2-Gehalt des arteriellen Blutes wird bei allen diesen Methoden aus dem Hämoglobingehalt errechnet, unter der Voraussetzung, daß das arterielle Blut wie normal annähernd vollständig mit O_2 gesättigt ist. Auch diese Voraussetzung braucht nicht immer zuzutreffen.

Die Verfahren, die auf der Aufnahme körperfremder Gase durch das die Lunge durchströmende Blut beruhen, sind technisch sehr schwierig zu handhaben, meist nur bei geübten Personen mit einiger Zuverlässigkeit ausführbar. Außerdem ergeben sich auch bei ihnen mancherlei Fehlermöglichkeiten, die zu immer neuen Änderungen der Technik Anlaß geben. Aber keine Änderung der Technik kann die Tatsache aus dem Wege schaffen, daß ein Teil des Blutes schon während der Dauer der Inhalation einen Kreislauf vollendet hat, also schon zum zweiten Male in der Lunge mit der Gasmischung in Berührung kommt. Das ist z. B. für das Blut der Kranzgefäße, vielleicht auch der Art. bronchiales anzunehmen. Ein Fehler entsteht dadurch sicher, wie groß er ist, läßt sich schwer schätzen.

Die komplizierte Technik sowie die mannigfaltigen Fehlerquellen aller bisher vorgeschlagenen Verfahren, besonders aber auch die Tatsache, daß man bei Kranken nur selten in der Lage ist, einen derartigen Versuch fehlerfrei durchzuführen, bringt es mit sich, daß wir noch sehr wenig zuverlässige Grundlagen zur Beurteilung der Stromgeschwindigkeit bei Krankheiten besitzen. Bei Plesch finden sich allerdings größere Beobachtungsreihen, die sich auch auf Herzkranke und Anämische beziehen. Indessen sind die Befunde von Plesch z. T. so wenig wahrscheinlich, daß man Versuchsfehler annehmen

muß. So fand er z. B. bei Kranken mit Herzfehlern mehrfach eine vermehrte Stromgeschwindigkeit. Auch seine Befunde bei Anämien, bei denen er bisweilen eine Steigerung der Kreislaufgeschwindigkeit auf das 4—5fache der Norm fand, sind durch den Grad der Strombeschleunigung überraschend. Bornstein (8) hat mit seiner CO_2-Methode bei perniziösen Anämien Zahlen erhalten, die nur auf eine Strombeschleunigung auf etwa das Doppelte der Norm deuten.

Bei dieser Lage der Dinge erscheint es nicht überflüssig, weiter experimentelles Material zu sammeln, das mit möglichst einfacher und einwandfreier Methode gewonnen wurde. Auf Veranlassung des einen von uns hat Vorpahl (9) schon 1914 eine Versuchsreihe über Änderungen der Kreislaufgeschwindigkeit bei Herzinsuffizienz ausgeführt. Das Verfahren war folgendes: Bei Kaninchen wird in Urethannarkose Blut durch Herzpunktion aus dem rechten und linken Ventrikel entnommen und sein O_2-Gehalt bestimmt. Durch eine größere Zahl von Versuchen an normalen, ruhenden Tieren werden Durchschnittswerte für die Ausnutzung des Sauerstoffes im Kreislaufe ermittelt. Bei einer anderen Serie von Tieren wird nach dem Verfahren von Stadler (10) eine Trikuspidalinsuffizienz angelegt. Wie schon Stadler festgestellt hatte, treten nach gut gelungenem Eingriffe alle Erscheinungen einer schweren Insufficientia cordis auf. Das ist auch in den Versuchen Vorpahls der Fall gewesen: Stauungsorgane und Aszites waren oft nachweisbar. Auch bei diesen an Herzinsuffizienz leidenden Tieren werden in derselben Weise wie bei normalen Untersuchungen des Herzblutes aus dem rechten und linken Herzen ausgeführt. Vorausgesetzt wird dabei, daß der O_2-Verbrauch der Gewebe, also der Gesamtstoffwechsel, unverändert bleibt, was man wohl annehmen kann.

Vorpahl findet bei 12 Versuchen an normalen Tieren eine Differenz von 4,92% Sauerstoff zwischen arteriellem und venösem Blute, was einem prozentigen Verluste von 39,2% des vorhandenen Sauerstoffes entspricht. Allerdings kommen innerhalb der einzelnen Normalversuche nicht unerhebliche Schwankungen des O_2-Verlustes vor. Demgegenüber zeigen die 30 Versuche, die an 10 Kaninchen mit künstlicher Trikuspidalinsuffizienz ausgeführt wurden, einen durchschnittlichen O_2-Verlust von 52,5%, eine Zahl, die sich sogar auf 56,5% erhöht, wenn man nur jene Versuche berücksichtigt, bei denen sich autoptisch sichere Stauungserscheinungen nachweisen ließen. Vorpahl schließt auf Grund seiner Versuche, daß es mit der von ihm angewandten Methode möglich ist, die Verlangsamung des Kreislaufes bei experimenteller Herzinsuffizienz nachzuweisen und auch

einen Eindruck davon zu gewinnen, wie hochgradig die Stromverlangsamung sein muß, damit deutliche Stauungserscheinnungen entstehen. Vorpahl berechnet, daß eine Verlangsamung der Zirkulation auf $^3/_4$—$^2/_3$ der Norm hierfür ausreicht.

Es erschien uns aussichtsvoll, mit derselben Technik, wie sie Vorpahl anwandte, den Kreislauf bei Anämien zu untersuchen. Hierüber liegen schon eine Anzahl von Untersuchungen vor, die mit verschiedenen Verfahren ausgeführt wurden, aber sämtlich darauf hindeuten, daß bei Anämien die Kreislaufgeschwindigkeit erhöht sein dürfte: Schon vor mehr als 10 Jahren haben Mohr (11) sowie Morawitz und Röhmer (12) nach experimenteller Prüfung aller anderen Möglichkeiten der O_2-Versorgung der Gewebe bei schweren Anämien eine Erhöhung der Kreislaufgeschwindigkeit als notwendig bezeichnet. Plesch fand nun auch mit seiner oben erwähnten Methode bei mehreren Fällen menschlicher Anämien gewaltige Vermehrungen des Minutenvolumens, das etwa das 3—5fache des Normalen betragen kann. Die Zahlen erscheinen ganz außerordentlich hoch. Mit der Tigerstedtschen Stromuhr arbeitete Weizsäcker (13) am Hunde. Da mehrere Versuche an der gleichen Arterie nicht möglich sind, vergleicht er Normalwerte, die er von gesunden Tieren erhielt, mit solchen von Hunden, die vorher durch Pyrodin anämisiert waren. Im allgemeinen zeigen seine Werte bei subchronischen Anämien eine Zunahme der Blutgeschwindigkeit. Allerdings ist diese quantitativ weniger bedeutend als bei Plesch und beträgt nur das 2—3fache der Norm. Bei akuten Anämien sind die Ausschläge nicht überzeugend, ja es findet sich zuweilen sogar eine Abnahme des Stromvolumens. Endlich hat Bornstein einige mit seiner CO_2-Inhalationsmethode bei Anämischen gewonnenen Resultate mitgeteilt. Sie weisen ebenfalls auf eine Beschleunigung des Blutstromes auf etwa das Doppelte der Norm hin. Alle diese Beobachtungen, wozu auch noch einige ältere von Mohr treten, sind aus methodisch-technischen Gründen nicht sehr überzeugend, weitere Versuche daher notwendig.

Technik. Die Versuche an normalen Kaninchen wurden genau wie bei Vorpahl ausgeführt. Die Tiere waren mit Urethan narkotisiert (oberflächlich) und wurden schon etwa 1 Stunde vor Beginn des Versuches auf das Brett aufgespannt. Das Blut aus dem rechten und linken Herzen gewannen wir durch Punktion. Die hierzu verwandte Spritze faßte 5 ccm und enthielt 1 ccm Natriumoxalatlösung sowie eine Glasperle zur gleichmäßigen Verteilung der Blutkörperchen. Wenn man hinreichend große Tiere wählt, gelingen die Punktionen meist ohne Schwierigkeiten. Nur wenige Male gelangen sie uns nicht oder es erfolgten Verletzungen, die den Tod des Tieres durch Hämoperikard zur Folge hatten. An der Farbe

des Blutes sieht man leicht, ob man Blut aus dem rechten oder linken Teil des Herzens gewinnt. Die Analyse der Blutgase erfolgte nach der Ferricyanidmethode von Barcroft-Haldane (14). Um die von Vorpahl für normale Tiere gefundenen Zahlen zu ergänzen, haben wir wiederum eine größere Zahl von Normalversuchen ausgeführt.

Zur Anämisierung bedienten wir uns nur der Blutentziehung aus der Ohrvene. Da in anämischem Blute häufig eine stärkere Sauerstoffzehrung erfolgt (Morawitz 15, Warburg 16), achteten wir darauf, daß die Analysen sich möglichst sofort an die Blutentnahme anschlossen. Die Anämisierungsperioden dauerten im Durchschnitte 14 Tage.

Voraussetzung bei dieser Versuchsanordnung ist, daß die Anämisierung keine wesentlichen Änderungen des Gesamtstoffwechsels zur Folge hat, d. h., daß der O_2-Verbrauch normal bleibt. Untersuchungen des respiratorischen Stoffwechsels anämischer Kaninchen sind von E. Grafe (17) und Eberstadt (18) ausgeführt worden. Während toxische Anämien (Phenylhydrazin) oft mit einem Absinken des respiratorischen Gaswechsels einhergehen, fand E. Grafe bei Aderlaßanämien den respiratorischen Gaswechsel normal oder ein wenig erhöht. Damit ist wohl die notwendige Vorbedingung für einen Vergleich der O_2-Werte im Blute normaler und anämischer Tiere gegeben.

1. Versuche an normalen Kaninchen.

12 Normalversuche von Vorpahl ergeben einen durchschnittlichen absoluten O_2-Verlust von 4,92 %. Doch kommen unter scheinbar gleichen Bedingungen erhebliche Schwankungen vor. Die höchste Zahl beträgt 6,24, die niedrigste 2,77 % O_2.

Vorpahl sucht die Ursache hierfür hauptsächlich darin, daß die nicht ganz tief narkotisierten Tiere gelegentlich doch auf dem Operationsbrette Bewegungen machen. Außerdem fallen uns aber in seiner Tabelle besonders die niedrigen Werte bei solchen Tieren auf, die schon spontan ein besonders niedriges O_2-Bindungsvermögen im Blute, also wenig Hämoglobin, hatten. Das trifft für Versuch 1, 8 und 11 zu. Der niedere Hämoglobingehalt des Blutes ist auf eine sog. Stallanämie zu beziehen.

Es schien uns erwünscht, die von Vorpahl ermittelten Werte durch eine Anzahl weiterer Untersuchungen an Normaltieren zu ergänzen, um eine möglichst sichere Grundlage zur Beurteilung pathologischer Verhältnisse zu gewinnen.

Als Durchschnittswert unserer 13 Versuche — einige unvollständig gelungene sind in der Tabelle nicht erwähnt — ergibt sich ein absoluter Verlust von 5,17 % O_2 im Kreislaufe, eine Zahl, die mit der von Vorpahl unter demselben Bedingungen ermittelten sehr gut übereinstimmt (4,92 % O_2). Auch die relativen Werte mit einer Höchstausnutzung von etwa 45 % des vorhandenen O_2 bewegen sich in den-

Tabelle 1.

Eigene Versuche an normalen Kaninchen. A. = Arteriell, V. = Venös.

Kaninchen Nr.	O_2-Gehalt in 100 ccm Blut in %	Absoluter O_2-Verbrauch in %	Prozentverlust des Blutes an O_2 in %	Bemerkungen
1	A. 19,91 V. 16,38	3,53	17,7	Tier unruhig
1	A. 17,60 V. 10,50	7,10	40,3	Dasselbe Tier, 2 Tage später
1	A. 16,8 V. 9,6	7,2	42,8	Dasselbe Tier
1	A. 13,4 V. 9,9	3,5	26,1	Tier unruhig
2	A. 17,15 V. 13,15	4	23,3	Tier ruhig
2	A. 16 V. 12,5	3,5	21,8	—
3	A. 16,25 V. 12,25	4	24,6	—
4	A. 15,55 V. 10,15	5,45	35,0	—
5	A. 15,7 V. 9,7	6	38,2	—
6	A. 16,45 V. 9,45	7	42,5	—
7	A. 15,6 V. 10,2	5,4	34,6	—
8	A. 14,77 V. 9,36	5,41	36,6	—
9	A. 15,35 V. 9,06	5,29	33,8	—
Durchschnitt	—	5,17	32,1	—

selben Breiten wie bei Vorpahl. Indessen darf man dieser an sich erfreulichen Übereinstimmung deswegen keinen zu großen Wert beilegen, als auch bei uns wie bei Vorpahl von Versuch zu Versuch trotz scheinbar gleicher Bedingungen nicht unerhebliche Schwankungen vorkommen. Unser niedrigster Wert beträgt 3,5, unser höchster 7,2. Auch wir konnten sehen, daß jene Versuche niedrigere Werte ergaben, bei denen die Tiere nicht absolut ruhig gewesen waren. Diese Inkonstanz der Befunde beim normalen Tier muß natürlich bei Beurteilung pathologischer Befunde berücksichtigt werden. Man wird daher bei anämischen Tieren nur dann auf eine einzelne Zahl viel

Wert legen dürfen, wenn der Befund völlig aus dem Bereiche der Norm herausfällt. Sonst sind die Durchschnittswerte einer größeren Versuchsreihe heranzuziehen.

2. Versuche an anämischen Kaninchen.

Tabelle 2.

Kaninchen Nr.	Hämoglobin Autenrieth in %	O_2-Gehalt in 100 ccm Blut in %	Absoluter Verbrauch in %	Prozentverlust des Blutes an O_2 in %	Bemerkungen
1	50	A. 11,4 V. 7,7	3,7	32,4	—
2	44	A. 8,3 V. 5,3	3	36,1	Atmet schlecht
3	55	A. 10,2 V. 5,9	4,3	42,1	—
1	38	A. 10,45 V. 8,45	2	19,1	Tier unruhig
4	?	A. 7,43 V. 4,34	3,09	41,4	—
5	38	A. 9,95 V. 7,92	2,03	20,4	—
6	?	A. 10,72 V. 7,32	3,4	32	—
7	48	A. 11,96 V. 8,8	3,16	26	—
8	43	A. 10,31 V. 7,5	2,81	27,2	—
9	24	A. 5,83 V. 2,64	3,19	54,7	—
10	28	A. 8,14 V. 5,78	2,36	27,7	—
11	20	A. 4,9 V. 1,87	3	61	Art.-Wert berechnet
12	15	A. 3,7 V. 1,5	2,2	59	Art.-Wert berechnet
Durchschnitt	—	—	3,1	36,8	—

Ein Überblick über die Resultate dieser Tabelle lehrt folgendes: Wie zu erwarten war, sind tatsächlich die Durchnittszahlen für den O_2-Verlust im Kreislaufe bei Anämien niedriger, als bei normalen Tieren. Einem durchschnittlichen Verluste von 5,17% (bzw. 4,92%) beim normalen Tier steht hier eine Zahl von 3,1% gegenüber, also von etwa 60% des normalen Wertes. Da nun nach den Versuchen

von E. Grafe der respiratorische Gaswechsel von Kaninchen, die durch Aderlässe anämisiert worden sind, nicht sinkt, sondern gleichbleibt, oder höchstens etwas steigt, können wir in dieser Zahl den Ausdruck eines beschleunigten Blutumlaufes sehen. Im Durchschnitte würde er in unseren Versuchen auf etwa das $1\frac{1}{2}$fache des Normalen oder etwas darüber beschleunigt sein. Die Zahlen wären wohl noch niedriger ausgefallen, wenn wir mehr ganz schwere Anämien mit einem Hämoglobingehalt unter 20% hätten untersuchen können. Denn wenn auch kein völliger Parallelismus zwischen Verminderung des Hämoglobingehaltes und vermindertem absolutem Verluste an O_2 im Kreislaufe zu finden ist, so geht aus unseren Versuchen, besonders aus Versuch 12, wohl hervor, daß bei sehr niedrigem Hämoglobingehalt geringe Zahlen gefunden werden, aus denen sich z. B. in Versuch 12 eine Erhöhung der Kreislaufgeschwindigkeit auf mehr als das Doppelte des Normalen errechnen läßt. Bei nur mäßig herabgesetztem Hämoglobingehalt (bis etwa 40%) sind die Erscheinungen weniger deutlich, wenn auch hier die niedrigen Werte des O_2-Verbrauchs, die an der unteren Grenze der Norm liegen, auf eine Beschleunigung des Blutstromes hindeuten.

Im ganzen bewegen sich die Werte, die wir aus unseren Versuchen erschließen können, quantitativ etwa in denselben Grenzen, die von Bornstein mit seiner CO_2-Methode beim anämischen Menschen gefunden worden sind. Sie bleiben aber hinter den von Plesch ermittelten Zahlen zurück, der eine 3—5fache Beschleunigung des Blutstromes beim Anämischen gefunden hatte.

Noch etwas Anderes läßt sich aus unserer Tabelle folgern: Die Kompensation im Kreislaufe des Anämischen wird nicht allein oder ganz überwiegend durch eine Vermehrung der Stromgeschwindigkeit geleistet. Daneben spielt noch ein anderes Moment eine sicher bedeutende Rolle: das ist die stärkere Ausnutzung des vorhandenen Sauerstoffes. Während die normalen Durchschnittszahlen zwischen 30 und 40% liegen, findet man hier Werte von über 50, ja bis 60% hinauf. Es entspricht das durchaus den Erfahrungen, die Morawitz und Röhmer bei Gelegenheit früherer Versuche am Armvenenblute anämischer Menschen gemacht haben, während Plesch dieses kompensatorische Moment gegenüber der Zirkulationsbeschleunigung zu sehr hat in den Hintergrund treten lassen.

Zusammenfassung:

1. Durch gasanalytische Untersuchung des durch Herzpunktion gewonnenen arteriellen und venösen Blutes ruhender normaler und

anämischer Kaninchen lassen sich brauchbare Vergleichswerte für die Beurteilung des Kreislaufes bei Anämien gewinnen.

2. Es stellt sich heraus, daß bei anämischen Tieren eine Beschleunigung des Kreislaufes nachweisbar ist, die im allgemeinen um so größer erscheint, je schwerer die Anämie ist.

3. Durch Vergleich der für normale und anämische Tiere ermittelten Zahlen für den O_2-Verlust im Kreislaufe läßt sich berechnen, daß bei schweren Anämien eine Beschleunigung des Kreislaufes auf das Doppelte der Norm oder mehr vorkommen kann.

4. Neben der Beschleunigung des Blutstromes ist auch eine prozentisch stärkere Ausnützung des vorhandenen Sauerstoffes eine wichtige kompensatorische Möglichkeit bei experimentellen Anämien.

Literatur.

1. Zuntz, Markoff u. Müller, zit. nach Kuhn u. Stauber, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie 1919, Bd. 20, S. 360. — 2. Krogh u. Lindhard, Skandin. Arch. f. Physiol. 1912, Bd. 27, S. 100. — 3. Bornstein, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie Bd. 14. — 4. Zuntz u. Hagemann, Stoffwechsel des Pferdes. Berlin 1898. — 5. Loewy und v. Schroetter, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie Bd. 1. — 6. Plesch, Ebenda Bd. 6. — 7. Fridericia, Biochem. Zeitschr. Bd. 85. — 8. Bornstein, Verh. d. 29. Kongr. f. innere Med. 1912, S. 457. — 9. Vorpahl, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1919, Bd. 129, S. 333. — 10. Stadler, Ebenda Bd. 83. — 11. Mohr, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie 1905, Bd. 2, S. 435. — 12. Morawitz u. Röhmer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 94, S. 529. — 13. Weizsäcker, Zur Frage der Blutgeschwindigkeit bei Anämie. Inaug.-Diss. Heidelberg 1910. — 14. Barcroft-Haldane, s. Barcroft, Ergebn. d. Physiol. 1908, Bd. 8. — 15. Morawitz, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 298. — 16. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1909, Bd. 56, S. 112. — 17. E. Grafe, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 51, S. 2840. — 18. Eberstadt, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 329.

III.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

(Damaliger Direktor: Edwin Stanton Faust.)

Pharmakologische und chemische Studien über Barben- und Hechtrogen.

Von

Dr. med. **Francis H. Mc Crudden** aus Boston,

ehemaligem Assistenten des Instituts, zurzeit Direktor der Laboratorien am Robert Brigham-Hospital zu Boston.

Inhalt.

I. Einleitung.

Die nachstehenden Untersuchungen wurden unternommen mit der Absicht, die Ursachen einer bestimmten Form von Fischvergiftung aufzuklären. Es kam mir natürlich darauf an, die wirksamen Stoffe in möglichst reinem Zustande zu gewinnen und chemisch genauer zu charakterisieren. Daher mußte eine eingehende chemische Untersuchung der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung vorangehen. Diese Aufgabe schien um so lohnender, als unsere Kenntnisse über die Chemie der hier in Betracht kommenden Organe, d. h. der Ovarien, in denen die wirksamen Stoffe bei der uns hier interessierenden Form der Fischvergiftung, wenn nicht ausschließlich, so doch ganz vorwiegend vorkommen, äußerst spärlich sind. Die pharmakologische Prüfung der isolierten Stoffe im Tierversuch gab dann darüber Aufschluß, ob die verschiedenen, jeweils isolierten Körper für die bei dieser Form der »Fischvergiftung« beabachteten Symptome am Menschen als Ursache in Betracht zu ziehen seien.

Bis vor einem halben Jahrhundert war das Interesse an der Vergiftung durch Fische ein bedeutendes. Reisende, Zoologen und Ärzte befaßten sich in der letzten Hälfte des 18. und den ersten Jahrzehnten des

19. Jahrhunderts nicht selten mit diesem Gegenstand. Sie unterschieden aber nicht zwischen Vergiftungen durch Fische, deren Fleisch sich zersetzt hatte und solchen, die durch normale giftige Stoffwechselprodukte verursacht wurden.

Weiter unterschieden sie nicht zwischen Fischen, welche eine giftige Substanz abscheiden (Giftsekrete) und solchen, welche nur nach dem Genusse giftig sind. Solche Unterschiede wurden erst neuerdings beachtet.

Manche von ihren Ideen erscheinen uns heute phantastisch; z. B. war die Annahme, daß die Lepra durch Fischgenuß verursacht werden kann, ganz allgemein. Dieser Glaube war möglicherweise teilweise veranlaßt durch das Vorkommen einer lepraähnlichen Hautkrankheit bei Fischen und teilweise durch das gelegentliche Vorkommen einer unter scharlachartigen Hautsymptomen verlaufenden Form von Fischvergiftungen. Diese Annahme besteht heute noch bei manchen englischen Ärzten. Es ist festgestellt, daß die alten Ägypter und Assyrer sich des Genusses von Fischen enthielten, und daß Alexander der Große einst den Fischgenuß verbot. Bekannt ist aber nicht, ob dies aus hygienischen oder anderen Rücksichten geschah.

Für die Vergiftung durch Fische gibt es eine Reihe von Erklärungen. Von manchen Autoren wurde sie der Gegenwart von Schwermetallen: Kupfer, Blei, Quecksilber oder ihren Chloriden (?) in den Fischen zugeschrieben. Für besonders schädlich hielt man das Kupfer aus Vulkanen. Andere wieder glaubten, den hohen Salzgehalt des Wassers, in dem die Fische lebten, verantwortlich machen zu dürfen. Wo die Fische in stagnierendem Wasser lebten, dachte man an eine Zersetzung des Wassers. Weiter hielt man giftige Fische einfach für kranke Fische oder man nahm an, daß solche Fische besonderes, für den Menschen gesundheitsschädliches Futter aufgenommen hätten.

Man glaubte auch, daß Fische menstruieren und daß die toxische Wirkung den bei diesem Vorgang abgeschiedenen Giften zuzuschreiben sei.

Die ganze Frage der Fischvergiftung ist in den letzten Jahren wesentlich vereinfacht worden durch die Einteilung der Fischvergiftungen in drei Gruppen:

1. Vergiftung infolge des Genusses von Fischen, die in frischem Zustande ohne Schaden genossen werden, aber von denen gelegentlich Vergiftungsfälle bekannt werden, wenn alte und teilweise zersetzte Fische gegessen werden.

2. Vergiftung durch den Biß oder Stich oder das Hautsekret von Fischen.

3. Vergiftung durch den Genuß von Fischen oder bestimmten Körperteilen, die in frischem Zustand eine physiologisch gebildete giftige Substanz enthalten.

Die Vergiftung durch den Genuß alter oder zersetzter Fische kann mit einem Wort abgetan werden. Sie ist nicht zurückzuführen auf die Wirkung einer in normalem Stoffwechsel des Fisches erzeugten Verbindung und ist streng genommen keine Fischvergiftung, sondern bakterieller Natur. Dasselbe läßt sich nach dem Genuß von zersetztem Fleisch beobachten. In beiden Fällen wird aus Gewebssubstanz nach dem Tode des Tieres das Gift durch Bakterien gebildet.

Die »Giftfische«, die ein besonderes giftiges Sekret liefern, müssen unterschieden werden von den »giftigen Fischen«, z. B. Barben und Hecht, die keine giftige Substanz ausscheiden, aber nach dem Genusse Vergiftungssymptome verursachen können. Die giftigen Fische hinwiederum könnten eingeteilt werden in solche, bei denen die Giftsubstanz in allen Körperteilen vorkommt und in solche, bei denen das Gift auf ein bestimmtes oder bestimmte Organe beschränkt ist. In letzterem Falle sind in der Regel die Geschlechsorgane die giftigsten. Sind diese Organe entfernt, so kann der Rest des Fisches ohne Schaden gegessen werden.

In dieser Abhandlung soll nur von solchen Vergiftungen die Rede sein, welche durch normale Stoffwechselprodukte gewisser Fische verursacht werden, und zwar nur von solchen, bei welchen die Gifte in den Geschlechtsorganen lokalisiert sind.

Unter den giftigen Fischen sind in erster Linie die folgenden in Europa vorkommenden zn nennen[1]):

Barbus fluviatilis. Cyprinus barbus L., die Barbe,
Cyprinus carpio L., der Karpfen,
Cyprinus tinco Cur., die Schleie,
Meletta thrissa Bloch s. Clupea thrissa, die Borstenflosse,
Meletta venenosa Cur. s. Clupea venenosa, die Giftsardelle,
Sparus maena L., Laxierfisch,
Thynnus (thynnus) L., s. Th. vulgaris b. V., Gemeiner Tunfisch,
Esox lucius L., der gemeine Hecht.

Für meine Untersuchungen wählte ich die Barbe, da sie einer der giftigsten europäischen Fische ist, und den Hecht, weil er leicht in genügend großen Mengen zu erhalten war.

Symptome der Barbenvergiftung, der sog. Barbencholera.

Die früheste Schilderung von Barbenvergiftung stammt von Dierbach[2]). Derselbe beruft sich auf ein Buch von Antonius Gaza, Professor und Arzt in Padua. Gaza erlitt selbst eine Barbenvergiftung und beschreibt die Symptome im Kapitel 137 seines Buches »Florida« Corona medicinalis, veröffentlicht in Venedig im Jahre 1491, kaum 49 Jahre nach der Entdeckung der Buchdruckerkunst. Die Dierbachsche Übersetzung lautet wie folgt:

»Wenn man Barben ißt, so hüte man sich wohl, auch den Rogen oder die Eier derselben mit zu genießen, was besonders im Monat Mai gefährlich ist, wie ich aus eigener Erfahrung gelernt habe. Es wurde mir nämlich eine schöne Barbe zum Geschenk gebracht, welche, wie ich sah, als man sie gekocht auf den Tisch brachte, eine Menge Eier hatte. Nun er-

1) Die giftigsten, bisher bekannt gewordenen Fische dieser Kategorie sind die von japanischen Forschern eingehend pharmakologisch studierten und sehr weit verbreiteten, aber nicht in Europa vorkommenden, Tetrodonarten.

2) Zit. Dierbach, Warnung vor dem Genusse der Barben. Magazin für Pharmazie 1826, Bd. 13, S. 92.

innerte ich mich zwar, daß das gemeine Volk sagt, man müsse diese Eier wegwerfen und nicht verzehren, allein ich dachte, da diese Sache dem gemeinen Mann schon bekannt ist, so müsse wohl in den Schriften der Alten etwas davon enthalten sein, wo man doch dergleichen nichts angemerkt findet. Im Vertrauen darauf aß ich einige Bissen, um diese Sache an mir selbst zu versuchen. Mehrere Stunden lang nach dem Essen verspürte ich nichts Unangenehmes und glaubte nun schon überzeugt zu sein, daß jenes Gerede irrig wäre. Allein gegen die Nachtessenszeit wurde mir der Magen von Blähungen aufgetrieben, weshalb ich etwas Anis nahm, was aber nichts half; nach einer Stunde befand ich mich außerordentlich übel nnd fast ohnmächtig, so daß die Umstehenden sich sehr darüber wunderten, und anfingen für mein Leben zu fürchten. Nicht nur allein fühlte ich die Beschwerden im Magen und in den Gedärmen, sondern alle Glieder des ganzen Körpers waren mir wie geschlagen. Endlich traten Durchfall und Erbrechen hinzu, wodurch ich endlich, nicht ohne große Angst, Anstrengung und Lebensgefahr die Eier ausleerte, und so mit höherem Beistande gerettet wurde.«

Aus diesem Bericht geht hervor, daß die Giftigkeit des Barbenrogens im 15. Jahrhundert und noch vor der Niederschrift des Gazaschen Berichtes bekannt war. Über Barbenvergiftung wird weiter berichtet von verschiedenen Autoren im 16., 17. und 18. Jahrhundert.

Autenrieth[1]) beschreibt die Symptome wie folgt:

»Meist einige Stunden nach dem Genuß des Giftes stellen sich schneidende Bauchschmerzen ein, die bald unerträglich werden. Damit ist Ekel, Druck in der Magengegend, Gefühl von Brennen im Magen oder wirklicher Magenschmerz verbunden. Der Kranke empfindet eine ungewöhnliche innere Hitze und wird vom heftigsten Durst gequält. Der Mund ist trocken; manchmal auch die Empfindung: Wundsein im Schlunde und Metallgeschmack vorhanden. Angst, Bangigkeit und ein innerstes Krankheitsgefühl verraten die Stärke und Gefahr des erlittenen Eindrucks. Bald gesellt sich zu diesen Beschwerden auch angestrengtes Erbrechen und häufiger Durchfall unter Begleitung von kaltem Schweiß und Kälte der Hände und Füße, der Puls wird schnell, ungleich und schwach, manchmal kaum wahrnehmbar. Überhaupt erscheint bei dieser Form von Vergiftung die Gefäßaufreizung in der Regel unbedeutend und mehr bloß örtlich, auf die innere Oberfläche des Darmkanals eingeschränkt; dagegen nimmt das ganze Nervensystem aus Mitleidenschaft desto größeren Anteil an der krankhaften Störung. Konsensuell vom Magen aus entsteht Schwindel, es kommen Anwandlungen von Ohnmacht. Auch die Rückenmarksnerven werden in einigen Anspruch genommen und dadurch verschiedene krankhafte Sensibilitäts- und Irritabilitätserscheinungen hervorgerufen. Einerseits hat der Kranke ein eigenes lästiges Gefühl in den unteren Gliedmaßen, Gliederschmerzen und nicht selten eine juckende Empfindung auf der Haut, mit welcher gelegentlich Spuren eines Hautausschlages oder ein Wundwerden der Haut verbunden sind, andererseits findet ein Zittern und krampfhaftes Zucken in Armen und Beinen statt. So dauert der Zustand oft viele Tage hindurch, bis endlich das Nervenleiden in Lähmung, bald Hemiplegie des

1) H. J. Autenrieth, Das Gift der Fische 1833, S. 124.

Körpers, bald Paralyse der unteren Extremitäten, bald Taubheit oder Gesichtsverdunkelung übergeht und zugleich ein jauchiger oder eiterartiger Ausfluß aus irgend einer Stelle der Haut den Vergiftungsprozeß beschließt. Erst nach langer Zeit erholt sich der Kranke allmählich wieder.«

Eine Beschreibung von zwei Fällen von Trapenard[1]) folgt:

»Le 17 Mars dernier, deux personnes de Gannat mangent des œufs de barbillon à leur dîner. Six heures après, l'une d'elles, M. L . . . ., est réveillée par des besoins extrêmement pressants et semblables à ceux qu'aurait provoqué un éméto-cathartique des plus actifs. Les vomissements et les selles se présentent nombre de fois, depuis onze heures du soir jusqu'à cinq heures du matin, et toujours avec une abondance éffrayante; ils sont accompagnés de céphalalgie, de fréquence dans le pouls, de douleurs abdominales générales avec une sensation de choleur des plus pénibles; les symptômes cèdent dans la journée suivante aux boissons mucilagineuses et à la diète.

L'autre personne, Mlle. G . . . . ., qui avait dînée presqu'exclusivement avec ces œufs, est aussi éveillée à la même heure (onze heures du soir) par une cephalalgie violente, des envies de vomir, des besoins d'aller, mais sans résultats expulsifs; des malaises, de l'agitation, se font sentir durant la nuit entière. Le 18, à sept heures du matin un sentiment de froid intense sur les membres vient se surajouter à ces divers phénomènes dont les proportions étaient alors alarmantes. — Emétique, cataplasme à l'epigastre, fomentations sinapisées. — Dix minutes après, somnolence profonde que ne peuvent vaincre des moyens ordinaires. — Second émétique suivi d'un vomissement et d'une selle peu copieuse. — Nouvelle somnolence. — Infusion de café, lavement purgative. — Peu après, la chaleur reparait aux membres; vingt-quatre heures de diète, de repos et de quelques boissons emollients suffisent, pour que tout rentre dans l'ordre, à un sentiment de lassitude général près.«

Seltener ist die skarlatinöse Form der Vergiftung. Autenrieth[2]) beschreibt diese wie folgt:

»Den Anfang der Szene macht, gewöhnlich ganz kurze Zeit nach der Mahlzeit, eine plötzliche stürmische Aufregung des Gefäßsystems mit ausgezeichnetem Blutandrang zum Kopf. Während die Karotiden klopfen, die Augen sich röten und vom Säfteandrang strotzen, empfindet der Erkrankte Schwindel und die heftigsten Kopfschmerzen, wie wenn der Kopf zerbersten wollte. Das Auge rollt wild in seiner Höhle, und die Augenlider werden krampfhaft aufgerissen. Gleichzeitig schwillt Gesicht, schwellen Rumpf und Glieder auf und eine scharlachene Röte oder ein nesselartiger Ausschlag überzieht unter lästigem Brennen oder Jucken den ganzen Körper. Seltener erheben sich Bläschen oder Blasen auf der Haut. Taucht der Kranke zur Linderung seiner Hitze die Hände in kaltes Wasser, so fühlt er jederzeit ein eigenes stechendes Prickeln in denselben, sowie auch in der Nase. Mit diesem Ausbruch ist einerseits Fieber mit hartem, häufigem Pulse, mit Beengung auf der Brust und allgemeinem Zittern,

1) Trapenard, Empoisonnement par les œufs de barbillon. Journ. de chimie médicale 1851, Vol. VII, IIIe sér. S. 584.

2) Autenrieth, ibid. S. 129.

andererseits heftiges Gliederreißen, oft unter Begleitung von Rückenschmerzen, oder bisweilen selbst Fühllosigkeit und gänzliche Unbeweglichkeit der Glieder verbunden. Aber auch die innere Oberfläche des Körpers nimmt jetzt, doch immer in weit geringerem Grade, als bei der cholerischen Form, Anteil an der krankhaften Aufregung. Es stellen sich Magen- und Bauchschmerzen ein und bald folgt Würgen, Erbrechen und Durchfall. Mit diesen Ausleerungen nimmt übrigens in leichteren Fällen der Erethismus der Gefäße allmählich wieder ab, die Hautgeschwulst sinkt, der Puls verliert seine Härte und wird kleiner, später kommt ein wohltätiger Schweiß, der die im ganzen nur kurz dauernde Krankheit beendigt; doch pflegt häufig eine Abschuppung der Oberhaut auch hier nachzufolgen.«

Vergiftungen durch Barben an Menschen scheinen in England schon im 18. Jahrhundert bekannt gewesen zu sein, denn Smollet, der bekannte medizinisch gebildete Romanschriftsteller des 18. Jahrhunderts, beschreibt derartige Vergiftungen an seiner Person »Humphrey Clinker«.

Übersicht über die Untersuchungen der Vergiftung durch Tetrodon.

Die einzigen giftigen Fische, über welche chemische Untersuchungen ausgeführt wurden, gehören zu den Tetrodonarten. Diese Fische werden hauptsächlich in tropischen Gewässern gefunden, kommen aber auch in der gemäßigten Zone vor und verursachen in Japan viele Todesfälle. Die Erscheinungen sind nicht genau denen der Barbenvergiftungen gleich, jedenfalls sind sie gefährlicher. Während bei der Vergiftung durch Barben die gastrointestinalen Symptome so hervorstechend sind, daß sie zur Bezeichnung Barbencholera Anlaß gegeben haben, sind bei Fugugift (der japanischen Bezeichnung für Tetrodonvergiftung) die gastrointestinalen Symptome selten. Während nach der Barbenvergiftung regelmäßig Erholung eintritt, sind Todesfälle bei der Fuguvergiftung häufig.

Das Fugugift wirkt intensiv auf das Zentralnervensystem, indem es Cyanose, schwachen Puls, Dyspnoe, Schwäche, Schwindelanfälle und Sinken der Körpertemperatur hervorruft, — eine kurare-atropinähnliche Wirkung.

Takahashi und Inoko fanden in den Ovarien verschiedener Arten von Tetrodon eine giftige Substanz, die sich in Wasser und wässerigem Alkohol löste, aber in absolutem Alkohol, Äther, Chloroform, Petroläther und Amylalkohol unlöslich war.

Durch Bleiazetat sowie durch verschiedene Alkaloidfällungsmittel wird sie nicht gefällt. Sie diffundiert durch tierische Membranen, und ihre toxischen Eigenschaften werden durch kurzes Aufkochen nicht zerstört. Sie ist deshalb weder ein Ferment, noch ein Toxalbumin, noch eine organische Base.

Ihre Wirkung besteht in der Lähmung gewisser Zentren des Zentralnervensystems. Diese erscheint bald (nach Injektion von Zentigrammdosen bei Hunden und Kaninchen) und nimmt schnell zu. Zu derselben Zeit zeigt sich eine kurarinartige Lähmung der peripheren motorischen Nervenendigungen. Das Tier stirbt an Lähmung des Respirationszentrums.

Wirkung und chemische Natur des Aalgiftes sind gänzlich verschieden von der des Fugugiftes. Es scheint Proteinnatur zu besitzen.

Es diffundiert nicht und seine toxische Wirkung wird durch Erhitzen auf 100° C zerstört. Nach intravenöser Injektion verursacht es in kleinen Dosen sehr schnell den Tod. Zuerst zeigt sich die Anzahl der Atemzüge vermehrt, darauf folgt mühsame Atmung, Dyspnoe mit Krämpfen, Konvulsionen und schließlich Tod durch Atemstillstand. Mosso, der den Gegenstand bearbeitete, bemerkte, daß die sensorische Lähmung vor der motorischen eintritt, so daß ein Kaninchen, dem intravenös Aalblut gegeben worden war, noch herumspringen konnte zu einer Zeit, wo es bereits nicht mehr auf heftiges Kneifen, sogar auf Verbrennung des Beines durch einen rotglühenden Stab, reagierte.

II. Experimenteller Teil.

Eine Reihe von Vorversuchen, bei denen wässerige Extrakte von frischem Hecht- und Barbenrogen Tieren injiziert wurden, zeigten, daß Extrakte aus beiden bei intravenöser Einverleibung an Kaninchen toxisch wirkten. Das Hechtextrakt war viel giftiger als das von Barben. Aus diesem Grunde und auch deshalb, weil der Rogen leichter zu erhalten war, befaßte ich mich zunächst mit dem Studium des Hechtgiftes.

I. Pharmakologische Untersuchungen.

A. Hecht.

1. Natur der Giftstoffe.

Um die Wirkung der frischen Rogeneier kennen zu lernen, wurden Fütterungsversuche an Hunden und Katzen angestellt. Beide Tierarten fraßen den Rogen nur ungerne und es war schwer, ihnen denselben beizubringen, selbst wenn sie längere Zeit gehungert hatten. Beim Vermischen des Rogens mit Fleisch war es möglich, an genügend hungrigen Tieren einige Versuche anzustellen. In einem Falle wurde das Material einem Kaninchen durch die Schlundsonde gegeben.

Ein Hund von 6 kg Körpergewicht hungerte $2^1/_2$ Tage und erhielt dann 324 g Hechtrogen. Da er ihn nicht fressen wollte, wurde der Rogen zerkleinert und mit etwas Pferdefleischsuppe vermischt. Da der Hund aber nur die Suppe unter Zurücklassung des Rogens verzehrte, wurde letzterer gänzlich zerkleinert und wieder mit Suppe vermengt, worauf er beides auffraß. Der Rogen verursachte keinerlei äußerlich erkennbare Vergiftungssymptome.

Aus diesen allgemein orientierenden Versuchen an Katzen und anderen Tieren ging hervor, daß der Rogen per os gegeben keine heftigen Vergiftungssymptome hervorruft. Während der Laichzeit, in der die Giftigkeit am stärksten sein soll, war das Material nicht in genügender Menge zu erhalten, so daß wir auf die Untersuchung

der Wirkung von im Herbst und Winter gesammelten, also weniger giftigen Rogen, angewiesen waren. Ich beschloß daher, Extrakte aus Rogen intravenös zn injizieren, da hierbei vermutlich kleinere Dosen stärker wirksam sein würden.

Der Rogen ist eingeschlossen in eine Kapsel von Bindegewebe, das wegen seiner Feinheit nicht abgezogen werden kann. Weiter ist gerade genug Bindegewebe zwischen den Eiern verteilt, um die Masse zusammenkleben zu machen, wenn der Rogen aufgespalten wird. Dieses Bindegewebe muß entfernt werden, da es später die Pulverisierung des trockenen Materials enorm erschwert oder ganz unmöglich macht.

Um dieses Gewebe zu entfernen, wurde nun jeder Rogen geöffnet und auf ein Sieb von etwa 1 mm Maschenweite ausgebreitet und der weiche, breiige Inhalt des Rogens mit einem Pistill durch die Maschen getrieben, mit der Vorsicht, so wenig wie möglich zu zerreißen. Wenn es durch das Sieb tritt, hat das Material die Konsistanz einer sehr dicken Melasse und das Aussehen einer sehr dicken Gerstensuppe, die einzelnen Eier haben etwa die Größe von Gerstenkörnern.

Da verschiedene Konservierungsmethoden nicht angewandt werden konnten, ohne eine giftige Substanz zuzufügen, deren Entfernung Schwierigkeiten bereiten oder die den Rogen irgendwie verändern konnte, mußten die Rogen in trockenem Zustande aufbewahrt werden. Weil aber nach meinen Untersuchungen die Giftnatur durch Erhitzen verloren geht, kam das Trocknen durch Hitze nicht in Betracht. Andererseits war es bei der Beschaffenheit des Materials nicht möglich, das Trocknen bei Zimmertemperatur, ohne Zersetzung, schnell genug durchzuführen. Da die Details der Behandlung für andere, die sich mit ähnlichem Material beschäftigen, von Nutzen sein können, will ich sie hier beschreiben.

Ich benutzte zwei Methoden. Wenn die zu trocknende Rogenmenge nicht zu groß war, wurde die Masse gefroren und in einem Exsikkator über Schwefelsäure im Vakuum getrocknet, wobei eine Geryk-Ölpumpe, die eine Evakuierung bis zu weniger als 1 mm Quecksilberdruck zuließ, in Verwendung kam. Dies ist die Trocknungsmethode von K. Shackell[1]).

Im Falle die zu verarbeitende Menge für diese Methode zu groß war, wurde das durch das Sieb gedrückte, sirupartige Material in sehr dünner Schicht in große flache Schalen ausgestrichen und in einen langen, an beiden Enden offenen Blechbehälter gebracht, in dem warme Luft über die Oberfläche des Materials mit Hilfe eines elektrischen Ventilators getrieben wurde. Der hierbei benutzte Apparat ist von Faust[2]) beschrieben

---

1) K. Shackell, An improved method of dessication with some applications to biological problems. Am. J. of Physiol. 1909, Bd. 24, S. 325.

2) E. St. Faust, Über das Fäulnisgift Sepsin. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1904, Bd. 51, S. 248.

worden. Das sehr gut getrocknete Material wurde hierauf in einer Kugelmühle zu feinem Pulver gemahlen und in Flaschen gefüllt. Der Hauptteil der Untersuchung, mit Ausnahme der besonders erwähnten Versuche, wurde durch Extraktion dieses Materials ausgeführt.

a) Versuche, eine tetrodoninähnliche Substanz zu isolieren und Prüfung auf eine dem Fugugift ähnliche Substanz nach Takahashi, Inoko und Tahara.

20 g frischen Hechtrogens wurden von Fett befreit und 5 Stunden in der Schüttelmaschine mit 200 ccm destilliertem Wasser ausgezogen. Die Lösung wurde filtriert und mit basischem Bleiazetat behandelt, im Filtrat vom Bleiniederschlag überschüssiges Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt und dann der Schwefelwasserstoff im Faustschen Verdampfungsapparat, durch Übertreiben warmer Luft entfernt und so auch gleichzeitig die Flüssigkeit eingedampft. Nach Zugabe von Phosphorwolframsäure wurde abfiltriert und das Filtrat von dem erhaltenen Niederschlag über Schwefelsäure im Vakuum eingetrocknet. Hierauf wurde der Rückstand jedesmal mit 40 ccm absolutem Alkohol ausgezogen und nach jeder Extraktion zentrifugiert. Der nach der Alkoholextraktion hinterbliebene Rückstand wurde wieder in Wasser gelöst, das Wasser verdampft und von neuem mit absolutem Alkohol extrahiert.

Die japanischen Forscher erhielten nach dieser Methode aus Tetrodonovarien eine giftige organische Substanz.

Die von Tahara bei seinen Studien über Fuguvergiftung benutzte Methode bestand in der direkten Dialyse des gehackten frischen Tetrodonrogens. Aus dem Dialysat wurde die giftige Substanz erhalten. Nach meinen Versuchen dialysiert aber das Hechtgift nicht; die diesbezüglichen Versuche sind weiter unten im Kapitel »Dialyse« beschrieben. Der Hecht enthält also keine dem Tetrodonin oder der Tetrodonsäure der japanischen Untersucher ähnliche Substanz.

b) Versuche, ein Protamin zu isolieren.

Seit den Untersuchungen von Thompson[1]) wissen wir, daß die in den männlichen Geschlechtszellen, den Spermatozoen, vorkommenden Protamine, wenigstens nach ihrer intravenösen Injektion, pharmakologisch wirksam sind. So bewirken nach Thompson 0,15 bis 0,18 g Sturin oder 0,20 bis 0,25 g Clupein bei intravenöser Injektion rasch eintretende Blutdrucksenkung und gleichzeitig

1) W. H. Thompson, Die physiologische Wirkung der Protamine und ihrer Spaltungsprodukte. Ztschr. f. physiol. Chem. 1900, Bd. 29, S. 1.

Zunahme der Atmungsfrequenz mit Vertiefung der einzelnen Respirationen. Größere Gaben als die genannten führen unter allmählicher Abnahme der Frequenz und der Tiefe der Atmung zum Respirationsstillstand und zum Tode.

Meines Wissens sind Fischeier noch nicht auf Protamine untersucht worden. In jedem Falle bot die Untersuchung der Eier nach dieser Richtung allgemein biologisch-chemisches Interesse.

Die Untersuchung auf Protamin ergab nach dem Kupfer-Kaliverfahren von Schmiedeberg[1]), der Baryummethode von Alsberg[2]) und auch nach der Kosselschen Schwefelsäuremethode[3]) in allen Fällen Abwesenheit von Protamin.

c) Der Kochsalzextrakt.

Ein Extrakt des getrockneten Hechtrogens wurde auf folgende Weise hergestellt: 15 g des getrockneten Rogens wurden in der Schüttelmaschine mehrere Stunden mit 200 ccm physiologischer Kochsalzlösung, der zur Konservierung einige Tropfen alkoholischer Thymollösung zugesetzt waren, ausgezogen und die erhaltene Lösung filtriert.

5,5 ccm des normalen Salzextraktes wurden einem Kaninchen von 1,6 kg in die Ohrvene injiziert. Die Menge entspricht 0,26 g getrockneten Hechtrogen (pro Kilogramm Kaninchen 3,4 ccm).

10,15 Uhr a. m. Injektion.

Das Tier zeigte Vergiftungserscheinungen kurz nach der Injektion. Etwa 45 Minuten lag es ruhig mit hängendem Kopf da, ohne aber besondere Symptome zu zeigen.

Etwa um 11 Uhr begann sich Dyspnoe einzustellen, die Atmung wurde frequenter, schwieriger unter Benutzung der respiratorischen Hilfsmuskeln, dann wieder langsamer und stufenweise schwerer.

11,15 Uhr: Schwere Dyspnoe, das Tier bleibt in Seitenlage.

11,17 Uhr: Leichte Krämpfe.

11,21 Uhr: Beginn schwerer Krampfanfälle (Konvulsionen), Tier schnappt wiederholt nach Luft.

11,22 Uhr: Tod. Sektion zeigte nichts Besonderes.

Ein Versuch an einem Frosch, dem 3 ccm in den Bauchlymphsack injiziert wurden, zeigte keine wahrnehmbare Wirkung.

---

1) O. Schmiedeberg, Beiträge zur Kenntnis der tierischen Nukleinsäure. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1907, Bd. 57, S. 309. — L. Nelson, Über die Zusammensetzung des Protamins aus Lachssperma. Ebenda 1908, Bd. 59, S. 331. — Derselbe, Über das Thymamin, ein Protamin aus der Thymusdrüse. Ebenda 1908, Bd. 59, S. 336.

2) C. Alsberg, Beiträge zur Kenntnis der Nukleinsäure. Ebenda 1904, Bd. 51, S. 239.

3) A. Kossel, Über die basischen Stoffe des Zellkerns. Ztschr. f. physiol. Chem. 1896, Bd. 22, S. 176. — Derselbe, Über die Konstitution der einfachsten Eiweißstoffe. Ebenda 1898, Bd. 25, S. 165.

Zum Vergleich der Wirkung von frischem Rogenextrakt und dem Extrakt aus getrocknetem Rogen, also zur Feststellung von etwaigen Veränderungen durch den Trocknungsprozeß, wurde ein Auszug aus frischem Rogen wie oben hergestellt.

Seine Untersuchung ergab, daß der Rogen etwa ein Drittel Trockensubstanz und zwei Drittel Wasser enthält, infolgedessen wurde ein Extrakt von frischem Rogen aus 3 Teilen feuchtem Rogen und 8 Teilen Kochsalzlösung hergestellt, so daß ein gleiches Verhältnis wie bei dem Extrakt aus trockenem Rogen 1 : 10 erhalten wurde.

Tierversuch.

5 ccm dieser Lösung wurden einem Kaninchen von 1,7 kg in die Ohrvene injiziert (pro Kilogramm 3 ccm Extrakt aus 0,3 g getrocknetem Rogen). Anzeichen von leichter Dyspnoe und baldige Erholung. Das Tier zeigte weiter Unbehaglichkeit, indem es sich häufig niederlegte und beständig seine Lage wechselte.

Am nächsten Tag erhielt dasselbe Tier 6 ccm in die Ohrvene (pro Kilogramm 3,5 ccm Extrakt aus 0,35 g Rogen). Fast sofort trat schwere Dyspnoe auf, der leichte Konvulsionen und der Tod folgten.

Letale Dosis ist demnach der Extrakt aus 0,30 und 0,35 g Rogen. Da dieselbe Menge bei dem getrockneten Rogen festgestellt wurde, scheint das Trocknen die Giftigkeit nicht zu beeinflussen.

Fraktionieren mittels Kochen und verdünnter Säure.

Mehrere Versuche ergaben, daß die Lösung durch Erhitzen und Befreiung von fällbarem Eiweiß bedeutend an Giftigkeit verliert.

40 ccm der normalen Salzlösung (s. o.) wurden auf dem Wasserbad auf 13 ccm eingedampft und das gefällte Eiweiß wurde abfiltriert.

6 ccm der konzentrierten Lösung wurden einem Kaninchen von 2,7 kg in die Ohrvene injiziert (pro Kilogramm 2,2 ccm, oder Extrakt aus 0,5 g des trockenen Rogens, entsprechend der doppelten letalen Dosis der nicht erhitzten Lösung).

Leichte Dyspnoe mit baldiger Erholung. In den nächsten 24 Stunden fand sich im Urin Blut.

Trotzdem bereits festgestellt war, daß das Extrakt durch kurz dauerndes Aufkochen seine Giftigkeit fast verliert, wurde versucht, durch schnelles Aufkochen und rasches Abkühlen und Abfiltrieren des geronnenen Eiweißes die Giftigkeit teilweise zu erhalten. Zu diesem Zwecke wurden 10 g Rogen in der Schüttelmaschine mehrere Stunden mit 100 ccm Kochsalz ausgezogen, zu 20 ccm des Filtrats

ein Tropfen verdünnte Essigsäure gegeben und die gerade schwach saure Lösung schnell aufgekocht, abgekühlt, zentrifugiert und filtriert. Das Filtrat zeigte noch Biuretreaktion.

Tierversuch.

18 ccm des vom koagulierbaren Eiweiß befreiten Extraktes wurden einem Kaninchen von 1,6 kg in die Ohrvene injiziert (entsprechend 11 ccm pro Kilogramm, oder dem Extrakt aus 1,1 g Rogen oder fast der 5 fachen letalen Dosis).

Das Tier zeigte bald Andeutung vorübergehender Dyspnoe. Möglicherweise war diese auf die heftigen Abwehrbewegungen des lebhaften Tieres bei der Injektion zurückzuführen.

Die Lösung verliert also schon durch ganz kurzes Aufkochen fast völlig ihre Giftigkeit. Dies ist entweder auf eine Zerstörung oder auf die Ausfällung zu beziehen.

Fraktionieren mit Bleiazetat.

Zur Isolierung der toxischen Substanz wurden verschiedene Methoden der Fraktionierung verwendet: Fällung mit Bleiazetat, mit Ammoniumsulfat, mit Quecksilberchlorid, in saurer und alkalischer Lösung und Dialyse.

15 g Rogen wurden in der Schüttelmaschine mehrere Stunden mit 100 ccm Kochsalz ausgezogen. Zu 50 ccm des filtrierten Auszuges wurden 10 ccm basisches Bleiazetat zugegeben. Der Niederschlag wurde nach dem Zentrifugieren durch Filtration entfernt.

Das Filtrat wurde mit Schwefelwasserstoff behandelt und der Überschuß von Schwefelwasserstoff und Ammoniak in dem oben beschriebenen Verdampfungsapparat durch Luft entfernt. So wurde gleichzeitig die Lösung auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens ohne Erwärmen eingeengt.

Tierversuch.

3 ccm der Lösung wurden einem Kaninchen von 1,3 kg injiziert (pro Kilogramm 2,3 ccm, Extrakt aus 0,53 g von trockenem Hechtrogen oder mehr als die doppelte letale Dosis).

Auf die Injektion folgte keine äußerlich wahrnehmbare Wirkung.

Der Bleiniederschlag wurde in Wasser verteilt und mit Schwefelwasserstoff behandelt. Das Schwefelblei wurde abfiltriert, Schwefelwasserstoff und Ammoniak wie oben aus dem Filtrat entfernt und die Lösung gleichzeitig ohne Erhitzen zur Hälfte eingedampft.

4 ccm dieser Lösung wurden einem Kaninchen von 1,3 kg in die Ohrvene injiziert (pro Kilogramm 3 ccm, Extrakt von 0,7 g Rogen oder mehr als das Zweieinhalbfache der letalen Dosis).

Das Tier zeigte Dyspnoe und Konvulsionen und verendete nach einigen Augenblicken. Die Sektion ergab nichts Besonderes.

Das Hechtgift wird im Gegensatz zum Fugugift durch basisches Bleiazetat gefällt.

Fraktionieren mit Ammoniumsulfat.

10 g Rogen wurden in der Schüttelmaschine mit 100 ccm Salzlösung mehrere Stunden ausgezogen, das Extrakt wurde zentrifugiert und abfiltriert. 70 ccm des Filtrates wurden mit festem Ammoniumsulfat gesättigt und auf der Schüttelmaschine extrahiert. Das erhaltene Extrakt wurde zentrifugiert.

Der Niederschlag wurde in Wasser verteilt und durch Dialyse von Ammoniumsulfat befreit. Die Lösung wurde durch Filtration geklärt, ihr Volumen betrug 110 ccm.

12 ccm dieser Lösung wurden einem Kaninchen von 2,2 kg in die Ohrvene injiziert (pro Kilogramm 5,5 ccm, Extrakt aus 0,35 g Rogen oder 1,4 mal soviel als die letale Dosis).

Das Tier bekam Konvulsionen und verendete nach wenigen Augenblicken. Die Sektion zeigte nichts Besonderes.

Das Filtrat vom Ammoniumsulfatniederschlag wurde von der Hauptmenge des Ammoniumsulfats durch Dialyse befreit. Die völlige Entfernung von Ammoniumsulfat geschah durch lang andauerndes Schütteln auf der Maschine mit Baryumhydroxyd und Entfernung des Ammoniaks durch Überleitung erwärmter Luft. Der Überschuß von Baryum wurde durch Kohlendioxyd entfernt, die letzte Spur durch exakte Neutralisation mit verdünnter Schwefelsäure. Das Volumen der Lösung betrug 100 ccm.

Tierversuch.

12 ccm wurden einem Kaninchen von 2 kg in die Ohrvene injiziert (pro Kilogramm 6 ccm, Extrakt aus 0,43 g Rogen oder $1^2/_3$ mal die letale Dosis). Es zeigte sich keinerlei Wirkung.

Fraktionieren mit kolloidalem Eisen.

10 g Rogen wurden auf der Schüttelmaschine mit 100 ccm NaCl-Salzlösung ausgezogen. Das Extrakt wurde zentrifugiert und abfiltriert.

67 ccm des Filtrates wurden mit 35 ccm kolloidaler Eisenlösung (Merck) versetzt und die Mischung mit Natriumkarbonat gerade neutralisiert. Der Niederschlag durch Filtration entfernt. Das Filtrat zeigte keine Biuretreaktion.

Tierversuch.

15 ccm dieser Lösung wurde einem Kaninchen von 1,9 kg in die Ohrvene injiziert (pro Kilogramm 7,8 ccm oder Extrakt aus 0,55 g trockenem Rogen oder mehr als das Doppelte der letalen Dosis).

Es zeigte sich keine bemerkenswerte Wirkung. Die wirksame Substanz wird also durch kolloidales Eisen gefällt.

Fraktionieren mit Quecksilberchlorid.

15 g Rogen wurden mit 150 ccm Wasser mehrere Stunden in der Schüttelmaschine extrahiert. Nach dem Zentrifugieren und Filtrieren wurden 84 ccm Filtrat erhalten, die mit Salzsäure angesäuert und mit Quecksilberchlorid bis zur völligen Fällung versetzt wurden. Das Präzipitat wurde abfiltriert und das mit Soda alkalisch gemachte Filtrat von neuem mit Quecksilberchlorid so lange versetzt, bis kein Niederschlag mehr entstand. Der Niederschlag wurde zentrifugiert und bis zur Entfernung des Natriumkarbonats ausgewaschen, hierauf wurde er in Wasser verteilt und das Quecksilber durch Schwefelwasserstoff entfernt. Der Schwefelquecksilberniederschlag wurde durch Filtration entfernt und der Schwefelwasserstoff aus dem Filtrat vertrieben. Die Lösung wurde bei Zimmertemperatur eingedampft und über Schwefelsäure im Vakuum völlig eingetrocknet. Der Rückstand wurde mit absolutem Alkohol ausgezogen und die erhaltene filtrierte Lösung mit wenigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt und mehrere Tage beiseite gestellt. Da kein Niederschlag entstand, muß vorläufig angenommen werden, daß keine sepsinartige Substanz in dem Extrakt des Hechtrogens vorhanden ist. Ein weiterer Beweis dafür, daß in dem Material keine bakteriellen Zersetzungen eingetreten waren.

Dialysierversuche.

15 g Rogen wurden mehrere Stunden mit 200 ccm Salzlösung ausgezogen, der Auszug zentrifugiert und filtriert, 57 ccm des Filtrats zur Entfernung der Salze in einen Dialysator gegeben.

Der von den Salzen befreite Rückstand.

Der Rückstand im Dialysator wurde nach Entfernung der Salze filtriert und das Filtrat auf 57 ccm aufgefüllt.

10 ccm der Lösung wurden einem Kaninchen von 2,3 kg in die Ohrvene injiziert (pro Kilogramm 4,35 ccm, Extrakt aus 0,33 g trockenem Rogen oder 1,3 mal die letale Dosis).

Nach 15 Minuten zunehmende Dyspnoe, nach 30 Minuten konnte das Tier nicht mehr aufrecht sitzen und starb unter Konvulsionen.

Sektion ergab nichts Besonderes.

Die toxische Substanz scheint demnach nicht zu dialysieren. Die Substanz ist kein Globulin, da sie in Lösung verbleibt und nach Entfernung der Salze nicht ausgefällt wird.

Von einer Prüfung der Wirkung des Dialysats wurde abgesehen, weil sich in demselben Mikroorganismen angesiedelt hatten und deshalb eine Wirkung von Spaltprodukten vorauszusetzen war.

Das Albumin und das Globulin (Ichthulin)[1].

Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen ließen vermuten, daß die giftige Substanz im Hechtrogen entweder selbst Protein-

1) Mit dem Namen Ichthulin bezeichnet man das Globulin der Fischeier, das dem Vitellin der Vogeleier analog ist.

natur besitzt oder irgendeine Verbindung mit Eiweiß darstellt. Die Dialyseversuche weisen darauf hin, daß die giftige Substanz eher mit dem Albumin- als mit dem Globulinteil des Hechteiweißes verbunden ist. Es schien also geboten, diese beiden zu trennen und einzeln zu studieren.

Für die Darstellung von Albumin und Globulin wurden zwei Methoden benutzt. Bei der ersten wurden Albumin und Globulin mit Kochsalzlösung aus dem Rogen extrahiert und das Globulin durch Verdünnung mit Wasser und Einleiten von Kohlendioxyd gefällt. Bei der zweiten Methode wurde das Kochsalzextrakt aus dem Rogen der Dialyse unterworfen und das nach Entfernung der Salze ausgefallene Globulin durch die Zentrifuge abgeschieden.

Darstellung von Globulin durch Verdünnung.

Zuerst versuchte ich die Globulindarstellung aus entfettetem Rogen.

50 g Rogen wurden mehrere Stunden in der Schüttelmaschine mit 500 ccm 2%iger Kochsalzlösung ausgezogen, das zentrifugierte und filtrierte Extrakt durch Eingießen in das 10fache Volumen destillierten Wassers verdünnt, wobei sich kein Niederschlag bildete. Aller Wahrscheinlichkeit nach war das Protein durch die lang andauernde Behandlung mit Alkohol und Chloroform so weit denaturiert, daß es nicht wieder in Lösung ging. Ich versuchte darum die Extraktion des nicht entfetteten Rogens durch gleichzeitige Behandlung mit Äther und normaler Kochsalzlösung, wobei sich aber eine sehr beständige Emulsion bildete. Weiter versuchte ich dann die Darstellung des Ichthulins ohne vorherige Entfernung des Fettes, indem ich 50 g trockenen Rogens mehrere Stunden in der Schüttelmaschine mit 500 ccm 2%iger Kochsalzlösung auszog, das Extrakt nach dem Zentrifugieren und Filtrieren in 5000 ccm destillierten, mit Kohlendioxyd gesättigten Wassers eingoß. Nach dem Absitzen des Niederschlags wurde die überstehende Flüssigkeit durch ein Filter abgegossen, der feuchte Niederschlag zentrifugiert, mit destilliertem Wasser gewaschen, und hierauf wie vorher mit 500 ccm 2%iger Kochsalzlösung ausgezogen, zentrifugiert und filtriert. Der Niederschlag löste sich nur teilweise wieder auf. Hierauf wurde der Auszug wieder mit destilliertem Wasser gefällt, gewaschen und mit Kochsalzlösung ausgezogen und die erhaltene Lösung nochmals gefällt, wobei also bei der dritten Extraktion mit Salzlösung sich der Niederschlag gleichfalls wieder nur unvollkommen löste. Von den schließlich erhaltenen 87 g feuchten Materials waren nur 12 g, also 14% der Trockensubstanz übrig geblieben.

Tierversuch.

8,7 g des feuchten Ichthulins, entsprechend 5 g trockenem Hechtrogen, wurden mit 50 ccm 1%iger Kochsalzlösung zentrifugiert, die Lö-

sung filtriert und 15 ccm der filtrierten Lösung einem Kaninchen von 1,3 kg in die Ohrvene injiziert (pro Kilogramm 11 ccm, Extrakt aus 1,1 g trockenem Hechtrogen oder die 4fache letale Dosis).

Es zeigte sich keine Wirkung.

Ich wiederholte hierauf die Darstellung des Ichthulins, wobei ich 25 g Hechtrogen mehrere Stunden in der Schüttelmashine mit 250 ccm 1 %iger Kochsalzlösung extrahierte und von dem erhaltenen Auszug nach dem Zentrifugieren und Filtrieren 150 ccm in 1000 ccm mit Kohlendioxyd versetztes Wasser eingoß. Nach dem Absitzen des Ichthulins wurde die überstehende Flüssigkeit durch ein Filter gegossen und zur Darstellung des Albumins (s. weiter unten) verwendet. Das feuchte Ichthulin wurde nach dem Zentrifugieren und Waschen mit destilliertem Wasser mit 150 ccm 1 %iger Kochsalzlösung ausgezogen, wobei es aber kaum wieder in Lösung ging, da es durch die Berührung mit destilliertem Wasser zum Teil unlöslich geworden war. Der unlösliche Rückstand wurde nach dem Zentrifugieren abfiltriert und die Lösung zu einem Tierversuch verwendet.

Tierversuch.

15 ccm der oben beschriebenen Globulinlösung wurden einem Kaninchen von 2 kg in die Ohrvene injiziert (pro Kilogramm entsprechend 7,5 ccm Extrakt von 0,75 g Rogen oder die 3fache letale Dosis).

Es zeigte sich keine deutliche Wirkung.

Dieser Versuch bestätigt den früheren (vergleiche unter Abschnitt: »Dialyse«), indem er zeigt, daß das Globulin nicht giftig ist.

Um das Albumin zu isolieren, wurden 750 ccm oder $^2/_3$ von den 1150 ccm von der soeben beschriebenen ersten Ichthulinfällung, entsprechend dem Extrakt aus $^3/_5$ der ursprünglichen 25 g Hechtrogen zuerst im Verdampfungsapparat und dann im Vakuum auf 50 ccm eingedampft. Diese entsprachen also dem Extrakt aus $^3/_5 \times ^2/_3 = ^2/_5$ der ursprünglichen 25 g, also 10 g, die für einen Tierversuch verwendet wurden.

Tierversuch.

6,5 ccm der Albuminlösung wurden einem Kaninchen von 2,1 kg in die Ohrvene injiziert. (Extrakt aus 0,65 g Rogen oder $2^1/_2$ mal die letale Dosis.)

Das Kaninchen zeigte eine Zeitlang Dyspnoe, war aber am anderen Morgen wieder normal.

Tierversuch.

Dasselbe Kaninchen erhielt 14 ccm der Albuminlösung (entsprechend pro Kilogramm dem Extrakt aus 1,4 g Rogen oder der 6fachen letalen Dosis).

Das Tier bekam Konvulsionen und starb fast unmittelbar nach der Injektion. Dieser Versuch bestätigt den früheren (siehe unter Abschnitt »Dialyse«) und zeigt, daß die giftige Substanz in der Albuminfraktion enthalten ist.

Das ursprüngliche Extrakt ist zwischen $2^1/_2$ und 6 mal so giftig als das nach dieser Methode erhaltene Albumin. Die verminderte Wirksamkeit des Albumins dürfte auf die Verluste bei der Darstellung, oder Veränderung infolge der geschilderten Behandlung zurückzuführen sein, da bei der Darstellung durch Dialyse die Giftigkeit keine Einbuße erlitt. Aus unseren Versuchen geht klar hervor, daß die giftige Substanz entweder selbst ein Albumin ist, oder mit dem Albuminteil des Rogen mehr oder weniger fest etwa wie Ophio- und Crotalotoxin in den Schlangengiften chemisch gebunden ist. Die Versuche, bei denen eine Trennung des albuminartigen Teiles von dem Gift mittels Hitze, Koagulation oder Ausfällung mit Bleiazetat, Ammoniumsulfat und kolloidalem Eisen angestrebt wurde, sind bereits beschrieben.

In allen Fällen blieb die Giftsubstanz in Verbindung mit dem Eiweiß.

Autolyseversuche.

Die bisherigen Untersuchungen legten die Vermutung nahe, daß die wirksame Substanz irgendwie an das Albumin gebunden sei. Es war an die Möglichkeit zu denken, daß sie als Teil des Albuminmoleküls ihrer Menge nach vielleicht gesteigert werden könnte, wenn man den Extrakt unter Vermeidung von Fäulnis autolytischen Veränderungen unterwürfe.

Zu diesem Zweck wurde ein Auszug mit physiologischer Kochsalzlösung (wie oben beschrieben) hergestellt, der nach Zusatz von wenig alkoholischer Thymollösung 26 Tage (vom 7. Mai—2. Juni) bei ziemlich hoher Zimmertemperatur stehen blieb. Der Geruch des Extraktes änderte sich kaum, aber anscheinend waren autolytische Veränderungen vor sich gegangen, denn das ganze trockene Material ging in Lösung, während sonst ein beträchtlicher Teil, gewöhnlich etwa die Hälfte, ungelöst blieb.

Versuche an Kaninchen, ähnlich den bereits beschriebenen, ergaben, daß die letale Dosis bei intravenöser Injektion zwischen einer 0,35 g und 0,45 g Rogen entsprechenden Extraktmenge lag. Die Tiere verendeten gewöhnlich innerhalb weniger Minuten.

Die Menge entspricht etwa der bei Verwendung von frischem Rogenextrakt erforderlichen Dosis. Weiter geht aus diesem Versuch hervor, daß bei lang dauernder Extraktion des Rogens keine größere Ausbeute an Giftsubstanz als nur bei zweistündiger Behandlung auf der Schüttelmaschine erhalten wird. Endlich zeigt er, daß die autolytischen Vorgänge die giftige Substanz nicht zerstören.

d) Zusammenfassung der Eigenschaften.

Über die Natur der im Hechtrogen enthaltenen giftigen Substanz läßt sich zusammenfassend sagen, daß sie in destilliertem Wasser

löslich ist und nicht dialysiert. Sie wird gefällt durch Bleiazetat, durch Sättigung mit Ammoniumsulfat, durch kolloidales Eisen und wird durch ganz kurzes Erhitzen auf 100° zerstört. Sie ist nicht wie das Tetrodonin und die Tetrodonsäure des Fugugiftes eine einfache kristallinische Verbindung, sondern anscheinend eiweißartiger Natur, jedoch kein Globulin oder Protamin. Nach meinen Feststellungen ist sie höchstwahrscheinlich im engeren Sinne ein Albumin, oder vielleicht gleich dem wirksamen Bestandteil der Schlangengifte — Ophiotoxin und Krotalotoxin — eine nur schwierig von eiweißartigen Körpern trennbare Substanz.

Nun ist aber durch besondere Methoden die Möglichkeit der Trennung der wirksamen Bestandteile der Schlangengifte von Eiweißkörpern nachgewiesen worden. Das mir zur Verfügung stehende Material gestattete mir nicht, eingehendere Untersuchungen nach dieser Richtung durchzuführen. Ich gedenke jedoch diese Frage später noch weiter zu verfolgen.

Die Beschreibung der chemischen Eigenschaften dieses Albumins folgt weiter unten im chemischen Teil, woraus hervorgeht, daß in dem trockenen Material ungefähr 8—17% Albumin vorhanden ist. Die letale Dosis beträgt auf das Kilogramm Körpergewicht berechnet für das Kaninchen 0,02—0,04 g, wobei letztere Zahl nur eine obere Grenze darstellt.

Da die von mir isolierte Giftsubstanz ohne Zweifel noch nicht einheitlich ist, muß die Giftigkeit des reinen wirksamen Prinzips sicherlich eine wesentlich größere sein.

Da die Wirkung in einem konstanten und direkten Verhältnis zur Dosis steht, ist das Gift auch kein Ferment. Aus den Extraktionsversuchen geht mit Sicherheit hervor, daß die Substanz in den frischen Eiern vorhanden ist. Autolytische Veränderungen, Belichtung und längere Aufbewahrung scheinen die Wirkung nicht zu beeinflussen.

2. Wirkungen der Substanz.

a) Intravenös.

Wurde bereits beschrieben.

b) Intraperitoneal.

5 g trockener Rogen wurden in der Schüttelmaschine 3 Stunden mit 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung extrahiert, zentrifugiert und filtriert.

Tierversuch.

25 ccm des Filtrates wurden einem Kaninchen von 1,85 kg intraperitoneal injiziert (pro Kilogramm 13,5 ccm, Extrakt aus 1,35 g trockenem

Hechtrogen, mehr als die 5 fache letale Dosis bei intravenöser Injektion).

Das Tier saß 1—2 Stunden mit hängendem Kopf ruhig da, schien aber Schmerzen zu haben. Bei Berührung des Unterleibs machte es Fluchtversuche. Da es sich vollständig erholte, handelte es sich hierbei wohl nur um lokale Reizwirkung.

c) Subkutan.

In der oben beschriebenen Weise wurde ein Auszug 1 : 10 hergestellt.

Tierversuch.

23 ccm der Lösung wurden einem Kaninchen von 1,6 kg in die Bauchwand eingespritzt (pro Kilogramm 14,4 ccm, Extrakt aus 1,44 g Rogen, etwa 6 mal letale Dosis bei intravenöser Injektion). Irgendeine Wirkung war nicht festzustellen.

Hierauf wurde ein konzentrierter Auszug 1 : 2 hergestellt.

Tierversuch.

10 ccm der Lösung wurden einem Kaninchen von 2,01 kg eingespritzt, ohne daß eine sichtbare Wirkung eintrat.

Bei einem zweiten Versuch wurden einem Kaninchen von 1,92 kg 15 ccm subkutan injiziert, worauf sich nur eine vorübergehende leichte Dypnoe zeigte.

Die in beiden Versuchen injizierten Mengen waren etwa 10 mal so groß, als die bei intravenöser Einverleibung sofort (tödlich) wirkende Dosis.

Bei subkutaner Injektion ist die Substanz also nur schwach giftig.

d) Stomachal.

Ähnlich wie bei den bereits beschriebenen Versuchen an Hund und Katzen zeigte ein Versuch am Kaninchen, dem etwa die 10 fache letale Dosis (intravenös) in den Magen gegeben wurde, keine sichtbare Wirkung. Die Substanz ist also für Kaninchen bei der Darreichung per os kaum giftig.

e) Wirkung auf die Blutgerinnung.

Eine Reihe von Versuchen zeigte, daß die Gerinnung von Kaninchenblut durch Rogenextrakt nicht beeinflußt wird.

f) Hämolytische Wirkung.

Brutschrankversuche mit gewaschenen Blutkörperchen von Kaninchen und Rogenextrakt in verschiedenen Konzentrationen ergaben keine hämolytische Wirkung. Die Substanz ist also kein Hämolysin.

g) Zusammenfassung betreffend Wirkungen.

Das Hechtrogenextrakt hat nur bei der direkten Injektion in das Blut eine stark giftige Wirkung. Es greift hauptsächlich das

Zentralnervensystem, das Respirationszentrum an und verursacht schnell verlaufende Lähmung und Kollaps, der Tod erfolgt durch Atemstillstand. Eine kurareähnliche Wirkung ließ sich nicht feststellen, ebensowenig beeinflußt es die Blutgerinnung oder bewirkt es Hämolyse.

B. Barbengift.

1. Natur der Giftstoffe.

Der Barbenrogen wurde im allgemeinen in gleicher Weise wie der Hechtrogen studiert. Die Gewinnung des Materials erfolgte hier wie dort; ebenso die Aufsuchung eines fuguähnlichen Giftes. Die Prüfung auf Protamine ergab, ebenso wie im Hechtrogen, die Abwesenheit solcher Verbindungen.

a) Der Kochsalzauszug.

15 g Rogen wurden mit 200 ccm extrahiert.

Tierversuch.

22 ccm des Filtrates wurden einem Kaninchen von 2,3 kg in die Beinvene injiziert (pro Kilogramm 9,6 ccm, oder 0,65 g trockener Rogen).

Das Tier zeigte bereits von Anfang an Dyspnoe und lag mit ausgespreizten Beinen und hängendem Kopf da. Nach mehrstündiger, schwerster Dyspnoe folgte Erholung.

Zur Bestimmung der letalen Dosis und zur Feststellung etwaiger Verringerung der Giftwirkung durch autolytische Prozesse wurden 1775 g frischer feuchter Rogen zerkleinert und mit 3000 ccm Kochsalzlösung extrahiert. Unter Zugrundelegung eines Wassergehaltes von $^2/_3$ (siehe chem. Teil S. 71) entspricht diese Lösung einem Gehalt von etwa 1 Teil trockenem Material auf 7 Teile Flüssigkeit. Diese Lösung wurde, wie oben beschrieben, 24 Tage beiseite gestellt, nach welcher Zeit sie noch ihren normalen, frischen Geruch hatte.

Tierversuch.

15 ccm wurden einem Kaninchen von 2,85 kg in die Ohrvene injiziert. (Pro Kilogramm 5,26 ccm, i. e. Extrakt aus 0,75 g trockenem Rogen.) Wenige Minuten nach der Injektion setzte schwerste Dyspnoe ein, das Tier lag auf dem Boden hingestreckt in passiver Lage. Der Tod erfolgte 1 Stunde 40 Minuten nach der Injektion unter Krämpfen. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um Erstickungskrämpfe.

Sektion: Ohne Befund.

In einem anderen Versuch erhielt ein Kaninchen von 2,12 kg 15 ccm in die Ohrvene injiziert. (Pro Kilogramm 7,08 ccm, i. e. Extrakt aus 1 g Rogen.)

Fast sofort traten Dyspnoe und Krämpfe ein, und das Tier verendete 50 Minuten nach der Injektion.

Die letale Dosis entspricht also dem Extrakt aus 0,65—0,75 g trockenem Rogen.

Autolyse vermehrt nicht den Gehalt an giftiger Substanz.

Nachdem sich die Giftigkeit des Barbenrogens viel geringer als die des Hechtrogens ergeben hat, wurde noch ein Versuch mit einer großen Dosis angestellt, um die Symptome bei der Vergiftung bei schnell eintretendem Tod vergleichen zu können.

20 ccm eines sehr konzentrierten Extraktes, entsprechend 2,5 g trockenem Rogen pro Kilogramm Körpergewicht, wurden einem Kaninchen von 2 kg in die Ohrvene injiziert. Der Tod erfolgte nach 10 Minuten; das Tier zeigte schwerste Dyspnoe, Seitenlage und Lähmung der hinteren Extremitäten. Der Tod erfolgte unter leichten Krämpfen und anscheinend bei vollem Bewußtsein. Die Sektion war durchaus negativ.

Ein weiterer Versuch wurde an einer Katze von 2,8 kg unternommen, welcher 25 ccm eines Kochsalzextraktes, entsprechend 1 g Rogen pro Kilogramm Körpergewicht, also mehr als die letale Dosis beim Kaninchen injiziert wurden. Die Katze starb unter Dyspnoe und Krämpfen nach 25 Minuten; das Herz schlug noch nach Eintritt des Atemstillstandes weiter. Gegen das Ende reagierte das Tier nicht mehr auf Reize (Kneifen). Die Sektion ergab nichts Besonderes.

b) Einwirkung von Hitze.

5 ccm eines auf dem Wasserbad zur Trockne verdampften und wieder gelösten Kochsalzextraktes wurden einem Kaninchen von 1,8 kg in die Ohrvene injiziert (pro Kilogramm 1,8 g Rogen, etwa die 3 fache letale Dosis). Es zeigte sich keine Wirkung.

Die Giftwirkung wird also durch Hitze vollständig oder größtenteils aufgehoben.

c) Dialyse.

142 ccm eines Extraktes aus 15 g trockenem Rogen und 200 ccm Kochsalzlösung wurden gegen destilliertes Wasser bis zur Entfernung des Kochsalzes dialysiert und das Dialysat und der Rückstand zu Tierversuchen verwendet.

Dialysat.

Tierversuch.

15 ccm entsprechend der Hälfte des bei gewöhlicher Temperatur im Verdampfungsapparate eingeengten Dialysates wurden einem Kaninchen von 2,1 kg in die Ohrwene injiziert. (Pro Kilogramm 33,5 ccm des ursprünglichen Extraktes, oder 2,5 g trockenen Rogen, etwa die 3 fache letale Dosis.) Es zeigte sich keine Wirkung.

Von dem bei gewöhnlicher Temperatur auf 55 ccm eingeengten Rückstand wurden 10 ccm einem Kaninchen in die Beinvene injiziert. (Pro Kilogramm 25 ccm der ursprünglichen Lösung, oder Extrakt aus 2 g Rogen.)

Das Tier zeigte mehrere Stunden schwere Dyspnoe, erholte sich aber allmählich. Die Dosis war höher als die doppelte letale Menge der undialysierten Substanz, welche etwa dieselben Symptome verursacht. Die zwei Versuche lassen erkennen, daß die giftige Substanz nicht dialysierbar ist; weiter, daß sie kein Globulin sein kann, da sie auch nach Entfernung der Salze in Lösung bleibt.

Dieser Punkt soll später noch besprochen werden.

Autolyse.

Nach meinen Versuchen beeinflussen autolytische Vorgänge die Giftigkeit des Extraktes sowohl aus Hecht- als aus Barbenrogen nicht wesentlich.

Trennung von Globulin und Albumin.

25 g trockener Rogen werden auf der Schüttelmaschine mehrere Stunden mit 250 ccm 1%iger Kochsalzlösung ausgezogen. Nach dem Zentrifugieren und Abfiltrieren 150 ccm des Filtrates auf 1150 ccm mit destilliertem Wasser verdünnt und 2 Stunden stehen gelassen. Die Flüssigkeit wurde abgegossen und der Niederschlag abzentrifugiert.

Das Albumin.

750 ccm des albuminhaltigen Filtrates wurden auf 11 ccm bei gewöhnlicher Temperatur eingeengt.

Tierversuch.

20 ccm dieser Lösung wurden einem Kaninchen von 2,5 kg in die Ohrvene injiziert, entsprechend dem Extrakt aus 2 g Rogen oder mehr als der doppelten letalen Dosis.

Das Tier zeigte bald beginnende Dyspnoe, die sich dann steigerte. Das Tier starb nach 16 Stunden unter den Erscheinungen des Kollapses.

Globulin.

Das ausgefällte Globulin wurde zweimal mit destilliertem Wasser gewaschen, zentrifugiert und mit 1%iger Kochsalzlösung ausgezogen. Das zentrifugierte Filtrat wurde nochmal umgefällt durch Verdünnung mit Wasser und ebenfalls mit 1%iger Kochsalzlösung ausgezogen. Die erhaltene Lösung wurde zu einem Tierversuch verwendet.

Tierversuch.

25 ccm Ichthulinlösung wurden einem Kaninchen von 2 kg in die Ohrvene injiziert. (Pro Kilogramm 1,25 g Rogen, oder etwa die doppelte letale Dosis.) Es zeigte sich keine Wirkung.

Diese beiden Tierversuche mit dem Albumin und Globulin bestätigen also die in dem Kapitel »Autolyse« beschriebene Beobachtung,

daß das Gift mit dem Albumin verbunden, und daß das Globulin nicht giftig ist.

Bei der Ähnlichkeit der Wirkung und vermutlich der chemisch-physikalischen Natur der in dem Barbenextrakt vorhandenen Giftsubstanz mit der in den Hechtrogen enthaltenen, versuchte ich die Trennung der Substanz aus Barbenrogen durch Fällung mit Bleiazetat, Ammoniumsulfat und Quecksilberchlorid bei dem Barbenextrakt nicht weiter.

d) Zusammenfassung über die Natur der Barbengiftsubstanz.

Nach seiner chemischen Natur und seinen sonstigen Eigenschaften scheint die wirksame Substanz des Barbengiftes den gleichen allgemeinen Charakter wie das Hechtgift zu besitzen. Gewisse Unterschiede in den Reaktionen des Albumins werden in dem Abschnitt über die Eigenschaften des Hecht- und Barbenrogens noch besprochen.

Die chemische Untersuchung ergab, daß der trockene Rogen 13% wasserlösliches Albumin enthält. Aus den Tierversuchen ergibt sich aus dem Extrakt 0,65—075 g trockenen Rogen auf das Kilogramm Körpergewicht, so daß die letale Dosis der unreinen Substanz etwa zwischen 0,85 und 0,98 g pro Kilogramm Körpergewicht beträgt; also etwa nur 1/3 der letalen Dosis beim Hechtgift.

2. Wirkung der Substanz.

Die bereits beschriebene Wirkung des Barbenrogenextraktes ist offenbar die gleiche wie beim Hechtextrakt, nur etwas schwächer. Wegen dieser Ähnlichkeit wurde das zur Verfügung stehende Material nur noch auf seine Wirkung bei subkutaner Applikation, zunächst am Hund, dann an Fröschen geprüft.

a) Intravenös (s. o.).

b) Subkutan.

Tierversuch.

82 g frischer Rogen wurden mit 500 ccm Kochsalzlösung ausgezogen und 50 ccm des filtrierten Extraktes einem Hunde von 9 kg subkutan injiziert. Es zeigte keine Wirkung.

Ein ähnliches Extrakt wurde aus 256 g Rogen und 1000 ccm Kochsalzlösung hergestellt, hiervon wurden 6 ccm einem Frosch in den Bauchlymphsack eingespritzt. Auch hier zeigte sich keinerlei Wirkung.

Weiter wurden 3 ccm eines 10%igen Kochsalzextraktes aus trockenem Rogen einem anderen Frosch injiziert, wobei sich ebenfalls keine Wirkung zeigte.

c) Wirkung auf die Blutgerinnung und Hämolyse.

Die in gleicher Weise wie beim Hecht vorgenommenen Untersuchungen ergaben auch hier keinerlei Wirkung, weder auf die Erythrocyten noch auf die Gerinnbarkeit des Blutes.

Während also im allgemeinen die Wirkung des Barbenextraktes mit der des Hechtextraktes qualitativ identisch zu sein scheint, ist es doch bemerkenswert, daß bei der Barbenvergiftung sensible Lähmung vor der motorischen eintritt. Das Tier reagiert nicht mehr auf heftige sensible Reizung der hinteren Extremitäten zu einer Zeit, in der die motorische Lähmung noch nicht vollkommen ausgebildet ist. Bei den Versuchen mit Hechtgift wurde leider nicht darauf geachtet.

Das Fett wurde nicht pharmakologisch oder chemisch untersucht, obwohl es nicht ausgeschlossen ist, daß auch dieses wenigstens teilweise für das Zustandekommen der gastrointestinalen Symptome in Betracht kommen könnte. Möglicherweise könnte bei der Verdauung, d. h. Spaltung des Fettes im Darm, eine Fettsäure von ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften wie diejenige der Ricinol- und Crotonolsäure, oder anderer noch wenig bekannter, primär oder sekundär lokal reizender Fettsäuren entstehen.

II. Chemischer Teil.

Im Laufe der Untersuchung wurde eine Reihe von analytischen Daten über die Menge des Bindegewebes, Wassergehalt, Albumin und Globulin gesammelt; außerdem noch die Eigenschaften und die Zusammensetzung studiert.

A. Hecht.

1. Gewicht, Wassergehalt und Bindegewebe.

Die Ovarien sind 8—20 cm lang, 1—5 cm dick und 0,5—2,5 cm breit. Die Tabelle zeigt das Durchschnittsgewicht der Ovarien.

Tabelle 1.

Zahl der Ovarien	Gewicht in g	Durchschnittliches Gewicht von einem Ovarium in g	Zahl der Ovarien	Gewicht in g	Durchschnittliches Gewicht von einem Ovarium in g
17	433	25,5	10	324	32
30	1437	48	3	100	33
23	1362	59	17	869	51
14	518	37	12	433	26
14	689	49	14	735	52,5
8	428	53,5	Durchschnitt: 177	7631	513
15	703	47			

Das Durchschnittsgewicht eines Ovariums beträgt demnach 45,4 g. Beim Durchsieben des zerkleinerten Rogens blieb die Bindegewebskapsel auf dem Sieb zurück, deren Gewicht aus Tabelle 2 hervorgeht.

Tabelle 2.

Gewicht der nassen Rogen	Bindegewebe Gewicht in		Durchgegangen Gewicht in		Zurückgehalten Gewicht in	
	g	%	g	%	g	%
689	56	8	—	—	—	—
428	76	18	327	76	25	6
703	106	15	541	77	56	8
244	14	6	207	85	23	9
735	74	10	576	78	85	11
869	63	7	742	85	64	7
Durchschnitt:	—	10,5	—	80	—	8

Tabelle 3 ergibt den Trockensubstanzgehalt des feuchten Rogens. (Durchschnittlich 31,5%.)

Tabelle 3.

Naßgewicht in %	Trockengewicht in %	Trockensubstanz in %
869	281	33
317	105	33
446	120	27
341	94	28
433	143	33
1437	489	34
100	33	33
Durchschnitt:	—	31,5

2. Gehalt an Albumin und Globulin.

Globulin und Albumin wurden nach zwei Methoden gewonnen. Nach der ersten Methode wurde der Rogen mit verdünnter Kochsalzlösung extrahiert und das Globulin durch Verdünnung mit destilliertem Wasser ausgefällt; nach Entfernung der Salze durch Dialyse das unlösliche Globulin in folgender Weise abgeschieden:

10 g Rogen wurden 2 Stunden in der Schüttelmaschine mit 100 ccm Kochsalzlösung extrahiert und der nach dem Zentrifugieren filtrierte Auszug der Dialyse gegen destilliertes Wasser unterworfen. Das Wasser wurde viermal täglich gewechselt, bis Dialysat und Rückstand chlorfrei waren. Zur Konservierung wurden einige Tropfen $^1/_2$%iger alkoholischer Thymollösung zugefügt. Der salzfreie Rückstand (Albumin) wurde nach dem

Zentrifugieren und Filtrieren im Vakuum über Schwefelsäure zur Trockne eingedampft. In gleicher Weise wurde auch das Globulin nach dreimaligem Waschen mit destilliertem Wasser im Vakuum getrocknet.

Durch beide Methoden wurde reines Globulin erhalten, während das nach der ersten Methode gewonnene Albumin noch durch Salze verunreinigt war. Für die Prüfung auf Schwefel, Eisen und Phosphor wurde deshalb das nach der zweiten Methode gewonnene reine Albumin verwendet.

Analytische Belege.

1 g lufttrockener Rogen hinterließ beim Aufbewahren über Schwefelsäure 0,942 g, woraus sich ein Gehalt von 5,8% Wasser und flüchtiger Bestandteile und 94,2% Trockensubstanz berechnen. Bei der Isolierung von Albumin und Globulin hinterblieben 4,46 g, also 44,6% unlöslicher Rückstand.

Aus 80 ccm des Auszuges wurden 3,11 g Globulin und 0,67 g Albumin nebst anderen in Kochsalzlösung löslichen, nicht dialysierbaren Substanzen erhalten, d. h. 39% Globulin und 8,4% Albumin.

In 100 g waren demnach enthalten:

Wasser	5,8 g
Unlösliches	44,6 »
Globulin	38,9 »
Lösliches	49,6 »
Albumin und andere, nicht dialysierende, in Wasser lösliche Substanzen	8,4 »
Dialysierbare Stoffe	2,3 »

Bei der Methode der Globulindarstellung durch Verdünnen wurden etwas abweichende Zahlen erhalten.

In 100 g waren demnach enthalten:

Wasser	5,8 g
Unlösliches in 1%iger Kochsalzlösung	22,3 »
Lösliches » » »	71,9 »
Globulin	44,0 »
Albumin und andere wasserlösliche Substanzen	17,5 »

Nach Abzug der 2,3 g dialysierbarer Substanzen (vgl. vorige Methode) erhalten wir 15,2 g Albumin und andere wasserlösliche, nicht dialysierbare Stoffe.

Der einmal gefällte Globulinniederschlag löst sich nur schwer wieder in Salzlösung auf, so wurden von den 44% durch Verdünnung ausgefällten Globulins nur 28 g bei der zweiten Extraktion wieder in Lösung gebracht.

3. Eigenschaften des Albumins und Globulins.

Zur Untersuchung wurde das nach beiden Methoden gewonnene Globulin und das nach der Dialysemethode erhaltene Albumin verwendet.

Das Globulin gibt Millons, Hellers, Biuret- und Xanthoproteinreaktion, wird durch verdünnte Essigsäure gefällt und färbt sich beim Kochen mit Bleiazetat schwarz. Die Probe auf Tryptophan nach Adamkiewicz und nach Liebermann war negativ, auch bei der Spaltung mit Schwefelsäure gab es keine reduzierende Substanz, ebenso fiel die Zuckerprobe nach Molisch negativ aus. Die Asche enthielt viel Phosphor, aber kein Eisen, bei der Verdauung mit Pepsinsalzsäure, 20 Stunden bei 37°, hinterblieb ein vermutlich paranukleinartiger Niederschlag, der ebenfalls viel Phosphor, aber kein Eisen enthielt.

Das Albumin gibt die Biuret- und Xanthoproteinreaktion und ebenso die Probe nach Millon und Heller; es schwärzt sich beim Erhitzen mit Bleiazetat und wird beim Kochen mit Kochsalz und einer Spur Essigsäure koaguliert. Die Tryptophanproben waren negativ, dagegen war die Zuckerprobe nach Molisch positiv; auch bei der Hydrolyse mit Schwefelsäure ließ sich eine reichliche Menge reduzierender Substanz nachweisen. Die Asche enthielt Phosphor und eine geringe Menge Eisen. Bei 48stündiger Pepsinverdauung im Brutschrank hinterblieb ein geringer Rückstand, der sich frei von Phosphor, dagegen reicher an Eisen als die ursprüngliche Substanz erwies.

Die Resultate sollen gemeinsam mit den Befunden der Barbenuntersuchung besprochen werden.

B. Barben.

1. Gewicht, Wasser, Bindegewebe.

Durchschnittsgewicht der Ovarien:

Zahl der Ovarien	Gewicht in g	Durchschnittliches Gewicht von einem Ovarium in g
5	341	68
10	296	29,6
1	18	18
5	65	13
6	134	22
13	183	14
16	237	15
10	138	13,8
20	423	21
Durchschnitt: 86	1835	22,5

Das Durchschnittsgewicht betrug also 22,5 g.

Folgende Tabelle gibt den Gehalt an Bindegewebe, an durchgesiebter Substanz und an Trockenrückstand wieder.

Gewicht naß	Bindegewebe Gewicht in g	%	Durch die Siebe gegangen Gewicht in g	%	Mechanisch verloren Gewicht in g	%	Trockensubstanz Gewicht in g	%
134	3	2	118	88	13	10	30	22,4
183	8	4	165	90	10	6	—	—
237	10	4	208	88	19	8	68	28,7
138	3	2	125	90	10	8	37	26,8
423	24	5	360	85	39	9	118	28,0
Durchschnitt:	—	3,5	—	88	—	9	—	26,5

115 g trockener Rogen wurden mit absolutem Alkohol bis zur Entfernung des Fettes ausgezogen. Der Rückstand wog 101 g, woraus sich ein Fettgehalt von 12,2 % berechnet.

2. Gehalt an Globulin und Albumin.

Nach der Dialysemethode (vgl. S. 60 sub Hecht) wurden folgende Zahlen erhalten:

Wasser	7,0 %
Trockensubstanz	93,0 »
Unlöslicher Anteil	74,0 »
Löslicher Anteil	19,0 »
Globulin	4,8 »
Albumin und andere nicht dialysierbare, wasserlösliche Stoffe	12,5 »
Dialysierbare Substanzen	1,8 »

Nach der Verdünnungsmethode erhaltene Zahlen:

Wasser	7,0
Trockenrückstand	93,0
Unlöslicher Anteil	74,2
Löslicher Anteil	18,8
Globulin	3,3
Albumin und andere, nicht dialysierbare wasserlösliche Substanzen	13,7
Dialysierbare Substanzen	1,8

Die Ergebnisse gleichen sich also im wesentlichen. Es zeigt sich auch hier wie beim Hecht, daß verhältnismäßig mehr Albumin und weniger Globulin bei der Verdünnungsmethode erhalten werden, vermutlich durch unvollständige Fällung des Globulins bei der Verdünnung, wobei die Salze nicht wie bei der Dialyse vollkommen entfernt werden.

3. Eigenschaften des Albumins und Globulins.

Das Globulin gibt Biuret- und Xanthoproteinreaktion und die Hellersche Probe, dagegen sind die Tryptophanproben nach Adamkie-

wicz und nach Liebermann sowie die Millonsche Reaktion negativ. Beim Kochen mit alkalischer Bleiazetatlösung wird diese schwarz gefärbt. Bei der Spaltung mit Schwefelsäure entsteht keine reduzierende Substanz, auch ist die Probe auf Zucker nach Molisch negativ.

In der Asche fand sich kein Eisen, dagegen etwas Phosphor. Bei der Verdauung mit Pepsinsalzsäure (48 Stunden) hinterblieb nur ein minimaler Rückstand.

Das Albumin gibt die Biuret-, Xanthoprotein- und Hellersche Reaktion, färbt sich beim Kochen mit basischem Bleiazetat schwarz, dagegen waren die Reaktionen nach Millon, Adamkiewicz und Liebermann negativ. Die Zuckerprobe nach Molisch fiel positiv aus; auch beim Kochen mit Schwefelsäure wurde eine reduzierende Substanz abgespalten. Nach 48stündiger Pepsinsalzsäureverdauung hinterblieb fast kein Rückstand. Die Asche enthielt viel Phosphor und kein Eisen.

III. Besprechung der Resultate.

a) Die chemischen Befunde.

Chemische Untersuchungen über das Globulin der Fischeier sind bis jetzt nur sehr spärlich ausgeführt worden. Nach den Untersuchungen von Walter[1]) ist in den Eiern des Karpfens ein Phosphor, Schwefel, Eisen und einen reduzierenden Körper enthaltendes Globulin enthalten. Nach diesem Befunde hielt man das Ichthulin der Fischeier für eine dem Globulin des Vogeleies, dem Vitellin, in chemischer und biologischer Hinsicht entsprechende Verbindung, und zwar wegen seines Eisen- und Pyrrolgehaltes wichtig für die Hämoglobinbildung. Die Richtigkeit dieser Annahme ist niemals genauer geprüft worden. Wohl ist die elementare Zusammensetzung des Globulins aus den Eiern einiger Fische bestimmt worden, doch wurde mit nur einer einzigen Ausnahme keines dieser Globuline auf seine chemische Eigenart geprüft. Eine Ausnahme macht das Globulin aus den Eiern des Squalius acantheus, eines viviparen Selachiers.

Nach den Untersuchungen von Alsberg[2]) ist dieses Globulin von dem Ovovitellin in chemischer Hinsicht völlig verschieden, doch führte Alsberg wohl in der üblichen Annahme einer Analogie des Globulins der Teleostiereier mit dem Ovovitellin seine Befunde auf möglicherweise durch den Tragprozeß hervorgerufene Änderungen in der Zusammensetzung des Dotters zurück. Allerdings betont er, daß die Untersuchung eines Eierglobulins lebend gebärender Fische

---

1) G. Walter, Zur Kenntnis des Ichthulins und seiner Spaltprodukte. Ztschr. f. phys. Chem. 1891, Bd. 15, S. 477.

2) C. A. Alsberg, On a globulin from the egg of the spinydog-fish, Squalus acantheus L.

mit der Absicht unternommen wurde, etwaige Unterschiede zwischen diesem Globulin und demjenigen der Teleostier festzustellen. Auch nach unseren Befunden bei dem Globulin aus Hecht- und Barbeneiern (beide Teleostier) ergibt sich ein anderes chemisches Verhalten vom Vitellin. Bei der Sichtung des vorliegenden Materials zeigt sich, daß in keinem Falle, außer beim Karpfen, nach Walter[1]) genug Angaben vorliegen, um die chemische Ähnlichkeit des Vitellins und Ichthulins zu stützen, wie sich aus der folgenden tabellarischen Zusammenstellung ergibt.

Aus der Tabelle ergeben sich einige interessante Befunde. Wenn wir die Walterschen Befunde beim Karpfen ausscheiden, können wir das Ichthulin als ein eisenfreies Globulin auffassen, das bei der Hydrolyse keine reduzierende Substanz liefert und in dem sich der Pyrrolring nicht nachweisen läßt.

Bei Barben und bei Squalus acanthius zeigt es sich frei von Substanzen, die die Millonsche Reaktion geben, beim Squalus acanthius ist es ebenfalls phosphorfrei. Der Unterschied vom Vitellin ergibt sich daraus, daß das Vitellin reich an Eisen und Phosphor ist, während das Ichthulin zuckerfrei ist[2]). Das Ichthulin enthält kein Tryptophan, das Ovovitellin ist besonders reich an Pyrrolderivaten[3]). Während das Ichthulin aus dem Sqalus acanthius und Barben die Millonsche Reaktion nicht gibt, ist das Ovovitellin reich an Stoffen, die diese Reaktion zeigen.

In der Tat scheint die Beschreibung des Vitellins als eines an Eisen, Phosphor, Pyrrolderivaten und an die Millonsche Probe gebenden, aromatischen Substanzen reichen Globulins, das zudem noch einen reduzierenden Zucker abspaltet, als direkter Gegensatz zu den Eigenschaften des Ichthulins. Es scheinen also zwischen dem Ichthulin und Vitellin weitgehende chemische Unterschiede zu bestehen. Dieser Unterschied ist mit Rücksicht auf die biologische Bedeutung des Eisens und der Pyrrolderivate als Träger der blutbildenden Kerne von hohem Interesse.

Der zweite beachtenswerte Punkt ist der Unterschied zwischen den Globulinen verschiedener Fische. Das Karpfenglobulin ist das einzige Globulin, in welchem bis jetzt entweder Eisen oder eine reduzierende Substanz nachgewiesen wurde, während das Hechtglobulin

1) a. a. O. S. 58.

2) C. Neuberg, Über Kohlenhydratgruppen im Albumin aus Eigelb. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1901, Bd. 34, S. 3963.

3) P. A. Levene und C. L. Alsberg, The Cleavage Products of Vitellin. Journ. of biolog. Chem. 1906, Bd. 2, S. 127.

	Mc Crudden				Alsberg[1]	Levene[2]	Walter[3]	Hammarsten[4]	Valencienne and Fremy[5]	Golley[6]
	Hecht		Barben		Squalus acantheus	Kabeljau	Karpfen	Barsch	Lachs	Karpfen
	Globulin	Albumin	Globulin	Albumin	Globulin	Globulin	Globulin	Globulin	Globulin	Globulin
Eisen:	nicht vorhanden	Spuren	nicht vorhanden	nicht vorhanden	beinahe negativ		vorhanden			
Phosphor:	viel	vorhanden	wenig	viel	nicht vorhanden	vorhanden	vorhanden		vorhanden	vorhanden
Millonsche Probe:	+	+	—	—	—					
Tryptophan:	—	—	—	—	—					
Schwefel:	vorhanden in allen Fällen									
Reduzierende Substanz:	nicht vorhanden	viel	nicht vorhanden	vorhanden	nicht vorhanden	nicht vorhanden	vorhanden	nicht vorhanden		

1) C. Alsberg and E. Clock, On a Globulin from the egg yolk of the spiny dog-fish squalus acantheus L. Journal of Biol. Chem. 1908, Bd. V, S. 243.
2) P. Levene, Über das Ichthulin des Kabeljau. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1901, Bd. 32, S. 281.
3) G. Walter, Zur Kenntnis des Ichthulins und seiner Spaltungsprodukte. Ebenda 1891, Bd. 15, S. 479.
4) Hammarsten, Skand. Arch. für Physiol. XVII.
5) A. Valenciennes et Fremy, Recherches sur la composition des œufs dans la série des animaux. Compt. rend. 1854, I., 38, S. 471.
6) Golley, Recherches chimique sur les œufs de carpe. Journ. de Pharm. et de Chimie 1850, IIIe série, T. XVII, S. 401.

als Beweis für die Gegenwart aromatischer Kerne die Millonsche Reaktion gibt. Es fällt bei dem Squalus acanthius und beim Barben die gleiche Probe negativ aus. Im Hechtglobulin ist viel Phosphor, im Barbenglobulin wenig und im Squalus acanthius-Globulin überhaupt kein Phosphor enthalten.

Dieser Unterschied in der Chemie des Ichthulins verschiedener Fische läßt wohl an die Möglichkeit denken, daß auch das Vitellin verschiedener Vögel eine abweichende Zusammensetzung aufweist. Das einzige, gewöhnlich untersuchte Vitellin stammt aus Hühnereiern.

Der dritte Punkt von Interesse besteht darin, daß das Albumin aus dem Rogen, mehr als das Globulin, dem Vitellin ähnlich ist. Das Hechtalbumin enthält mindestens eine Spur Eisen, und in dem Barbenalbumin ist mehr Phosphor als im Globulin enthalten. Das Globulin vom Hecht und das von Barben geben bei der Spaltung eine reduzierende Substanz.

Die drei betonten Gesichtspunkte, nämlich die chemischen Unterschiede zwischendem Globulin der Vogeleier und dem der Fischeier, die Unterschiede der einzelnen Ichthulinarten und die chemischen Unterschiede zwischen Globulin und Albumin der Fischeier erscheinen mir von so allgemeinem biologischen Interesse, daß ein weiteres Studium dieser Frage den Gegenstand einer von mir geplanten späteren Spezialuntersuchung bilden soll.

b) Die toxikologischen Resultate.

Wie bereits weiter oben in den Zusammenfassungen bemerkt worden ist, scheint die Wirkung der Gifte aus Barben- und Hechtrogen praktisch die gleiche zu sein, doch wirkt das Gift aus dem Hecht stärker. Die Wirkung erstreckt sich hauptsächlich auf das Zentralnervensystem und besteht in einer schnell fortschreitenden Lähmung, besonders des Respirationszentrums. Sensorische Lähmung erscheint vor der motorischen Lähmung, und der Tod erfolgt durch Lähmung der Respiration.

Bei subkutaner und intraperitonealer Injektion wurden bei verschiedenen Versuchstieren Schmerzempfindungen beobachtet. Demnach darf wohl angenommen werden, daß ähnliche lokale Reizwirkung im Magen- und Darmkanal zustande kommt, wodurch Erbrechen und Diarrhöe bedingt sein könnten.

Zurzeit müssen die wirksamen Stoffe unter die sog. Toxalbumine eingereiht werden, weil sie bisher noch nicht eiweißfrei hergestellt und nur schwierig unter quantitativer Beibehaltung ihrer Wirksamkeit von Proteinsubstanzen zu trennen sind. In chemischer und

pharmakologischer Hinsicht unterscheiden sich Hecht- und Barbengifte vom Fugugift, dagegen nähern sie sich dem giftigen Körper des Aalblutes, wie er von Mosso beschrieben ist. Diese Substanz ist wasserlöslich, besitzt Proteinnatur und wird beim Kochen zerstört. Bei stomachaler Einverleibung zeigt sie keine Giftwirkung, bei intravenöser Injektion hingegen verursacht sie sofort eintretende und schnell zunehmende Lähmung. Besonders früh betroffen wird die Respiration, der Tod ist die Folge von Atmungsstillstand. Die sensible Lähmung tritt vor der motorischen Lähmung ein. Die Wirkung erinnert auch an die Vergiftung durch Schlangengift. Bei der Wirkung des Kobragiftes bestehen die wesentlichen Symptome in einer stufenweise zunehmenden Lähmung verschiedener Zentren. Auf einen Zustand von mühsamer Atmung, Stupor und allgemeiner Anästhesie folgt der Tod durch Respirationslähmung, das Sensorium scheint jedoch nicht beeinflußt zu werden. In den genannten Erscheinungen bestehen die einzigen konstanten Hauptzüge der Schlangengiftwirkung. Die anderen Symptome differieren je nach der Art des einzelnen Schlangengiftes oder nach den Versuchstieren. Während beispielsweise die lokale Reizung bei dem Biß der Vipera russelii und anderer Vipern beobachtet wird, zeigt das Kobragift kaum derartige Wirkung. In bezug auf die Hämolyse und die Beeinflussung der Blutkoagulation verhalten sich die Schlangengifte verschieden. Es sind also die Symptome mit denjenigen der Wirkung aus Extrakten von Hecht- und Barbenrogen qualitativ identisch.

Wie bereits erwähnt, schließen sich auch die chemischen Eigenschaften der wirksamen Substanz im Hecht- und Barbengift eng an diejenigen des Schlangengiftes an. In beiden Fällen haben wir es mit Verbindungen zu tun, die gegen Erhitzen sehr empfindlich sind.

Das Ophiotoxin des Kobragiftes ist sicher von eiweißartigen Stoffen zu befreien. Im nativen Gift ist es aber höchst wahrscheinlich, wenn auch nur locker, an Eiweiß oder eiweißartige Stoffe gebunden.

In bezug auf Intensität der Giftwirkung stimmen die genannten tierischen Gifte: Aalgift, Schlangengift und Fischgift nur annähernd überein. Da die Angaben nicht ohne weiteres vergleichbar sind, läßt sich eine genaue, zahlenmäßige Zusammenstellung nicht geben. Mosso bestimmt die letale Dosis des Aalserums zu 0,02 g pro Kilogramm Körpergewicht und die Giftigkeit des Serums der Vipera Redii zu 0,0077 g pro Kilogramm Körpergewicht bei Hunden. Nach meinen Versuchen ist die letale Dosis von trockenem Hechtalbumin bei Kaninchen pro Kilogramm Körpergewicht 0,02—0,04 g, während das Extrakt aus Barben, etwa nur ein Drittel so giftig, in Mengen von

etwa 0,06 g pro Kilogramm Tier tödlich wirkt. Letztere Zahl nähert sich der Mossoschen für das Gift der Vipera Redii.

Beim Vergleich der Wirkung des Hecht- und Barbengiftes mit den verschiedenen genauer bekannten pharmakologischen Gruppen drängt sich sofort der Gedanke an die Substanzen der pharmakologischen Gruppe der Toxinreihe, speziell an die Sapotoxine mit ihrer lähmenden Wirkung auf das Zentralnervensystem und speziell das Respirationszentrum auf. Auch die Wirkung der Coniingruppe und besonders des von Hofmeister[1]) beschriebenen Temulins auf das Zentralnervensystem zeigt große Ähnlichkeit.

Die Gifte aus Hecht- und Barbenrogen sind besonders geeignet für die Erforschung der Natur der »Fischgifte«. Das Material ist im Gegensatz zu dem außerordentlich kostbaren und schwer zu beschaffenden Schlangengift in jeder Menge leicht zu erhalten. Ich beabsichtige die zahlreichen praktisch und wissenschaftlich hoch interessanten und wichtigen Fragen, die sich an die Erforschung der Substanzen knüpfen, weiter zu verfolgen.

---

1) Hofmeister, J., Die wirksamen Bestandteile des Taumellolchs. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30, S. 202.

IV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Untersuchungen zur Pharmakologie der Gefäße.

1. Mitteilung: Die Wirkung von Giften auf die Arteria pulmonalis und die Arteria cutanea magna von Rana esculenta.

(Zugleich ein Beitrag zur Physiologie der äußeren Atmung der Kaltblüter.)

Von

Dr. med. et phil. nat. Leo Adler,

Privatdozent.

Inhaltsübersicht.

Einleitung.

Seit langem ist bekannt, daß sich die Blutgefäße arbeitender Organe erweitern, so daß auf diese Weise eine bessere Durchblutung und Förderung der inneren Atmung resultiert. Es ist aber bisher

noch nicht sichergestellt, in welcher Weise diese Regulierung zustande kommt, ob sie zentraler oder peripherer Natur ist. Anhänger der zentralen Innervation ist vor allem Asher[1]), während Gaskell[2]), Bayliss[3]), Severini[4]), Tomita[5]), Bier[6]), Schwarz und Lemberger[7]) sowie Bancroft[8]) für den peripheren Wirkungsmechanismus eintreten.

W. R. Hess[9]) glaubt, daß die Regulierung der Blutversorgung unter dem Einfluß eines die Durchblutung der Gewebe kontrollierenden sensorischen Apparates stehe, auf den bestimmte dilatatorisch wirkende Dissimilationsprodukte ihre Einwirkung ausüben. Fleisch[10]) hat in einer besonderen Studie für diese Anschauung von Hess[9]) experimentelle Beiträge geliefert und untersucht, ob die unter dem Einfluß von Dissimilationsprodukten auftretende Querschnittsänderung der Gefäße durch eine direkte Wirkung auf die Gefäßwand zustande kommt oder bei dieser Regulierung ein spezifischer sensorischer Apparat nötig ist. Als wirksame Substanzen nimmt Fleisch[11]) mit der Mehrzahl der vorerwähnten Autoren entweder Säuren im allgemeinen oder Kohlensäure bzw. Milchsäure im besonderen an.

Wir werden auf die Fleischsche Arbeit noch wiederholt zu sprechen kommen, wollen aber an dieser Stelle nochmals darauf hinweisen, daß alle obenerwähnten Forscher letzten Endes die Gefäßweite unter dem Einfluß von Dissimilationsprodukten bezüglich einer veränderten — sei es vermehrten oder verminderten — inneren Atmung studierten, daß sie aber die Gefäße, die dem äußeren Gasaustausch dienen, nämlich die Gefäße der Lungen und bei den Amphibien der Haut nicht in den Kreis ihrer Betrachtungen zogen.

Diese Lücke suchte ich auszufüllen mit der Fragestellung: Wie reagieren die Haut- und Lungengefäße des Frosches auf jene er-

1) L. Asher, Pflügers Archiv 1910, Bd. 136, S. 411. — Derselbe, Zeitschr. f. Biol. Bd. 47, S. 87 und Bd. 52, S. 298.

2) W. H. Gaskell, Journ. of Physiol. 1880—82, Vol. 3, S. 48.

3) W. M. Bayliss, Ergebn. d. Physiol. 1906, 5. Jahrg., S. 319.

4) L. Severini, zitiert nach Alfred Fleisch, Pflügers Archiv 1918, Bd. 171, S. 86.

5) Ch. Tomita, Ebenda 1907, Bd. 116, S. 299.

6) Aug. Bier, Arch. f. pathol. Anatom. u. Physiol. 1897, Bd. 147, S. 256 u. 444. — Derselbe, Ebenda 1898, Bd. 153, S. 306 u. 434.

7) C. Schwarz und F. Lemberger, Pflügers Archiv 1911, Bd. 141, S. 149.

8) J. Bancroft, zitiert nach Fleisch, a. a. O.

9) W. R. Hess, Pflügers Archiv, Bd. 168, S. 439.

10) Alfred Fleisch, Ebenda 1918, Bd. 171, S. 86.

11) Derselbe, a. a. O.

wähnten Dissimilationsprodukte? Wenn man nämlich in der Gefäßerweiterung arbeitender Organe eine zweckmäßige Einrichtung sieht zur Vermehrung der Sauerstoffzufuhr und Erleichterung der Kohlensäureabgabe, so drängt sich einem die Frage auf, ob nicht in besonders hohem Grade bei Organen, die der äußeren Atmung dienen, ein derartiger Reaktionsmechanismus physiologische Bedeutung hat. Und ferner: Wie verhalten sich die Lungengefäße des Frosches, die bisher nur in ihrer Reaktionsweise auf Adrenalin, Histamin und Hypophysin von Rothlin[1]) geprüft wurden, der nach einer etwas anderen Methode arbeitete als ich und dessen Arbeit mir erst nach Abschluß meiner Versuche bekannt wurde, und wie reagieren die bisher überhaupt noch nicht isoliert durchströmten Hautgefäße des Frosches auf so zahlreiche andere Pharmaka? Die Prüfung dieser Frage mußte aber von vornherein auch aus dem Grunde von Interesse sein, als die beiden Äste der Arteria pulmocutanea des Frosches, nämlich die Arteria pulmonalis und die Arteria cutanea magna sowohl entwicklungsgeschichtlich als auch, wie erwähnt, hinsichtlich ihrer Funktion große Übereinstimmung zeigen, indem beide dem Atmungsprozeß nutzbar gemacht werden. Im einzelnen werden wir zunächst das Verhalten der Arteria pulmonalis und dann das der Arteria cutanea magna betrachten.

1. Die Arteria pulmonalis.

Methodisch wurde so vorgegangen, daß bei großen Eskulenten das Gehirn und Rückenmark zerstört, die vordere Brustwand abgetragen und eine möglichst feine Kanüle aus Glas in die linke oder rechte Arteria pulmocutanea eingeführt und bis in die Arteria pulmonalis vorgeschoben und eingebunden wurde. In einzelnen Fällen, in denen es nicht gelang, die Kanüle durch die Arteria pulmocutanea vorzuschieben, wurde versucht, die Kanüle in die Arteria pulmocutanea einzubinden und darauf die Arteria cutanea magna abzubinden. Diese letzte Methode ist aber weniger gut, indem es — offenbar infolge einer Abknickung der Pulmonalis — oft zu einer nur mangelhaften Durchströmung kommt. Die Lunge wurde auf diese Weise aus 30—35 cm Höhe aus einer Mariotteschen Flasche mit sauerstoffgesättigter bikarbonathaltiger froschisotonischer Ringerlösung durchspült, die aus einem in den linken Vorhof gebundenen Glasröhrchen wieder abtropfte. Die Sättigung der Ringerlösung mit Sauerstoff ist neben der absoluten Frischheit des Präparates, wie schon hier betont sei, von ausschlaggebender Wichtigkeit für das Gelingen der Durchspülung: sauerstoffarme Lösungen sowie sauerstoffreiche Lösungen an nicht ganz frischen Präparaten rufen stets nach kurzer Zeit ein solches Ödem hervor, daß das Präparat unbrauchbar wird. Es ist wahrscheinlich, daß infolge des

1) E. Rothlin, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 111.

Sauerstoffmangels die hochempfindlichen Lungengefäßendothelien geschädigt und undicht werden. Jedoch trotz der Sauerstoffsättigung tritt in vielen Fällen nach einiger Zeit ein Lungenödem ein. Aber durch einen einfachen Kunstgriff gelingt es, diesem Übelstand meistens abzuhelfen. Zu diesem kam ich in folgender Weise: Durch die durch das Öffnen des Thorax kollabierten Lungen fließt die Durchspülungsflüssigkeit sehr schlecht hindurch. Deshalb wurde in die Trachea eine Glaskanüle gebunden und nach halbstarkem Aufblasen der Lunge die Luftröhre zugebunden. Durch derartig aufgeblasene Lungen fließt die Durchströmungsflüssigkeit recht leicht. Noch leichter fließt sie aber, wenn die Lunge nicht dauernd aufgebläht ist, sondern wenn man sie rhythmisch ventiliert. Diese rhythmische Ventilation hat nun noch einen weiteren außerordentlich wichtigen Vorteil, der darin besteht, daß durch sie das Lungenödem noch seltener und auch viel später auftritt, als es sonst zu erwarten ist. In vielen Fällen gelang es so, das Präparat 4—6 Stunden brauchbar zu erhalten. Die Versuche, die im folgenden dargestellt werden, sind deshalb im wesentlichen Durchspülungen der rhythmisch ventilierten Lunge mit sauerstoffgesättigter, froschisotonischer Ringerlösung. Nur bei den Versuchen, in denen Gifte studiert wurden, die auf die Bronchialmuskulatur spastisch wirken, wurde als Präparat die halbgeblähte Lunge und als Durchspülungsflüssigkeit wieder die froschisotonische, sauerstoffgesättigte Ringerlösung benutzt. Die zu prüfende Substanz wurde, wenn es sich nicht um längere Durchspülungen handelte, in Ringerlösung gelöst, wenige Zentimeter vor dem Eintritt der Kanüle in die Arteria pulmonalis in den zuleitenden Gummischlauch injiziert. Da stets 1 ccm eingespritzt wurde, so war diese Menge etwa nach 2 Minuten wieder aus der Lunge abgeflossen. Bei Dauerdurchspülungen wurde die zu prüfende Lösung durch Umschaltung gegen die Ringerlösung ausgetauscht.

Versuche.

a) Suprarenin, Amine, Organextrakte.

Bekanntlich wird Suprareninum hydrochl., das in subminimalen Mengen in Ringer- oder Kochsalzlösung gelöst ist, außerordentlich leicht zerstört, während die Anwesenheit kleinster Mengen Serums die Zerstörung hemmt. Bei den Supraremuversuchen wurde der Ringerspülflüssigkeit deshalb etwas inaktiviertes Pferdeserum zugesetzt und zwar soviel, daß auf 1 l Ringerlösung 5 ccm Pferdeserum kamen. In zahlreichen Versuchen habe ich mich davon überzeugt, daß dieses so stark verdünnte Pferdeserum ohne jeden Einfluß auf die Lungengefäße ist, daß es vor allem, wie man vielleicht denken könnte, in keiner Weise gefäßkontrahierend wirkt. Von sechs Supraremuversuchen, die prinzipiell, wenn auch nicht in der Stärke des Ausschlages, sämtlich das gleiche Resultat ergaben, sei einer kurz dargestellt:

Tabelle 1.

Durchströmung der rechten Froschlunge mit Suprarenin. hydrochl. (Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute	Zustand der Lunge
Ringerlösung	10,45 Uhr	24	Rhythmische Ventilation
»	10,50 »	25	» »
Injektion von 1,0 Suprarenin. hydrochlor. 1:1000 000 000	10,52 »	—	» »
—	10,53 »	29	» »
—	10,55 »	42	» »
Ringerlösung	10,59 »	28	» »
»	11,02 »	26	» »
Injektion von Suprarenin. hydrochlor. 1:100 000	11,04 »	—	» »
—	11,06 »	18	» »
—	11,09 »	8	» »
Ringerlösung	11,12 »	10	» »
»	11,14 »	22	» »

Wir sehen also, daß Suprarenin in subminimalen Dosen erweiternd, in verhältnismäßig stark konzentrierten Lösungen verengernd auf die Gefäße der Froschlunge wirkt. Die Resultate entsprechen also im wesentlichen den Befunden Rothlins[1]), der auch an der Froschlunge arbeitete, während Baehr und Pick[2]) Adrenalin in der Verdünnung 1:100000 keinen merklichen Einfluß auf die Gefäßweite der Meerschweinchenlunge ausüben sahen.

Etwas weniger einheitlich als die Suprareninversuche gestalteten sich die mit Histamin, Tyramin und Phenyläthylamin angestellten Durchspülungen. Im wesentlichen verhielten sie sich — unter der Voraussetzung, daß geeignete Dosierungen angewandt wurden — geradeso wie Suprarenin. Hinsichtlich der Histaminwirkung besteht also ein Parallelismus zu den Beobachtungen Rothlins[3]): Alle genannten Amine wirken in starker Konzentration gefäßverengernd, in schwacher Lösung meistens (aber etwa in 20% der Versuche nicht) gefäßerweiternd. Die folgenden Tabellen mögen als Beispiele von einigen Durchspülungsversuchen gelten.

1) E. Rothlin, a. a. O.

2) G. Baehr und Ernst P. Pick, Beiträge zur Pharmakologie der Lungengefäße. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74.

3) E. Rothlin, a. a. O.

Tabelle 2.

Durchströmung der rechten Froschlunge mit Histamin und Tyramin. (Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute	Zustand der Lunge
Ringerlösung	10,20 Uhr	32	Lunge halbstark gebläht
»	10,25 »	34	» » »
Injektion von 1,0 Histaminchlorid 1:100 000 000	10,27 »	—	» » »
—	10,29 »	47	» » »
Ringerlösung	10,31 »	57	» » »
»	10,35 »	44	» » »
»	10,40 »	35	» » »
Injektion von 1,0 Histaminchlorid 1:50 000	10,42 »	—	» » »
—	10,44 »	28	» » »
Ringerlösung	10,46 »	17	» » »
»	10,52 »	32	» » »
»	10,55 »	32	» » »
Injektion von 1,0 Tyraminchlorid 1:100 000	10,59 »	—	» » »
—	11,02 »	40	» » »
Ringerlösung	11,04 »	44	» » »
»	11,09 »	31	» » »
»	11,11 »	32	» » »
»	11,13 »	33	» » »
Injektion von 1,0 Tyraminchlorid 1:2000	11,15 »	—	» » »
Ringerlösung	11,18 »	23	» » »
»	11,20 »	29	» » »
»	11,24 »	28	» » »
»	11,26 »	30	» » »

Wie schon erwähnt, sind die dargestellten Protokolle nur Beispiele. Die Tabelle 3 ist insofern atypisch, als hier das Histamin in der schwachen Konzentration von 1:100000000 fast wirkungslos war, während es in vier anderen Versuchen deutlich gefäßerweiternd wirkte. Ähnlich wie mit dem Histamin verhält es sich mit Tyramin und Phenyläthylamin, die, wie nochmals betont sei, bei entsprechend starker Dosierung stets gefäßverengernd, in schwacher, fast subminimaler Konzentration in etwa 80% aller Versuche deutlich gefäßerweiternd wirken. Ich hatte nun noch Gelegenheit, zwei bisher in ihrem Einfluß auf die isolierten Gefäße der Lunge noch nicht studierte

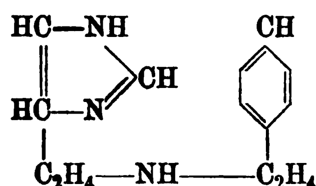
Tabelle 3.

Durchströmung der rechten Froschlunge mit Histamin und Phenyläthylamin. (Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durch- strömungs- zeit	Tropfen- zahl in 1 Minute	Zustand der Lunge
Ringerlösung	10,35 Uhr	36	Lunge halbstark gebläht
»	10,38 »	35	» » »
Injektion von 1,0 Histamin- chlorid 1:100 000 000	10,40 »	—	» » »
—	10,42 »	38	» » »
—	10,45 »	35	» » »
Ringerlösung	10,52 »	34	» » »
Injektion von 1,0 Histamin- chlorid 1:100 000	10,55 »	—	» » »
—	10,57 »	26	» » »
—	10,59 »	22	» » »
Ringerlösung	11,03 »	29	» » »
»	11,06 »	35	» » »
»	11,08 »	34	» » »
Injektion von 1,0 Phenyläthyl- amin 1:100 000	11,11 »	—	» » »
—	11,13 »	42	» » »
—	11,15 »	51	» » »
Ringerlösung	11,22 »	33	» » »
»	11,24 »	32	» » »
Injektion von 1,0 Phenyläthyl- amin 1:2000	11,26 »	—	» » »
—	11,28 »	28	» » »
—	11,30 »	20	» » »
Ringerlösung	11,38 »	34	» » »
»	11,41 »	33	» » »

Präparate zu untersuchen, nämlich Hordenin (p-Oxyphenäthyl-dimethylamin), sowie eine Verbindung, die ein Kondensationsprodukt von Histamin und Tyramin darstellt.

Das Präparat hat die Formel



und wurde zuerst von Otto Gerngroß[1]) hergestellt und mir durch Herrn Prof. Franz Müller (Berlin) freundlichst zur Verfügung gestellt. In mehreren Versuchen wirkte Hordenin in Dosen, die sich zwischen 1 : 10000 bis zu 1 : 1000000 bewegten, entweder leicht kontrahierend (bei stärkerer Konzentration) oder gar nicht (bei schwacher Dosierung). Das Gerngroßsche Präparat verhielt sich in zwei Versuchen wie ein abgeschwächtes Histamin. Bei einer Konzentration von 1 : 10000000 wirkte es deutlich gefäßerweiternd, bei einer Verdünnung von 1 : 5000 wirkte es stark gefäßverengernd.

Von Organextrakten wurden wässerige, eiweißfreie Auszüge aus der Schilddrüse, der Thymusdrüse, dem Hypophysenhinterlappen und Mittellappen sowie aus dem Pankreas winterschlafender Igel geprüft. Eine deutliche Wirkung sah ich nur bei den Hypophyseneytrakten wie auch bei Pituglandol. Die folgende Tabelle sei als besonders typisches Beispiel derartiger Wirkungen dargestellt:

Tabelle 4.

Durchströmung der linken Froschlunge mit Pituglandol.
(Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute	Zustand der Lunge
Ringerlösung	10,02 Uhr	29	Rhythmische Ventilation
»	10,05 »	28	» »
Injektion von 1,0 ccm Pituglandol 1 : 1000	10,07 »	—	» »
—	10,09 »	36	» »
—	10,11 »	42	» »
Ringerlösung	10,13 »	32	» »
»	10,18 »	30	» »
Injektion von 1,0 ccm Pituglandol 1 : 10	10,20 »	—	» »
—	10,23 »	22	» »
Ringerlösung	10,28 »	28	» »
»	10,30 »	32	» »

Weitere mit Pituglandol und selbstgefertigten Infundibularextrakten angestellte Versuche ergaben im wesentlichen das gleiche Resultat, nur sah ich in zwei Fällen bei starker Dosierung des Pituglandols auf die Gefäßkontraktion eine ausgesprochene Gefäßerweiterung folgen. Meine Beobachtungen stimmen also im wesentlichen mit denen von E. Rothlin[2]) überein.

1) Otto Gerngroß, Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft. Berlin 1919, Jahrg. LII, Heft 11.

2) E. Rothlin, a. a. O.

b) Pepton und Bariumchlorid.

Pepton (Witte) zeigte sich bei meinen Versuchen, in denen ich die Froschlunge mit 1%iger Lösung durchspülte von außerordentlich schwacher, immerhin aber doch noch erkennbarer gefäßdilatierender Wirkung. Die Zunahme der Tropfenzahl betrug etwa nur 10%. Prinzipiell besteht also bei der Froschlunge das gleiche Verhalten, das Baehr und Pick[1]), bei der Meerschweinchenlunge beschrieben haben. Auch hinsichtlich der Einwirkung des Bariumchlorids besteht Übereinstimmung zwischen den Beobachtungen von Baehr und Pick an der Meerschweinchenlunge und den meinen an der Froschlunge. Die geringgradig peptondilatierten Gefäße werden durch Bariumchlorid zu stärkster Kontraktion gebracht.

c) Säuren und Alkalien.

Die Prüfung der Wirkungen von Säuren im allgemeinen und Milchsäure sowie Kohlensäure im besonderen führt uns zu dem Kapitel, das der eigentliche Ausgangspunkt der vorliegenden Untersuchungen war. Ich habe mich aber nicht auf das Studium der Säuren beschränkt, sondern auch kleinste Alkalimengen auf die Lungen- und Hautgefäße wirken lassen. Letzteres geschah aus dem Grunde, weil vor kurzem P. Heymann[2]) in ausgedehnten Untersuchungen im hiesigen Institut sich mit der Wirkung kleinster Säure- und Alkalimengen auf die Gefäße und andere glattmuskelige Organe beschäftigt hat. Außerdem hat auch A. K. E. Schmidt[3]) sich mit der Bedeutung der Hydroxylionen für die Gefäßerregbarkeit befaßt. Seine Untersuchungen berühren sich aber mit den meinigen in keiner Weise, so daß ich auf sie nicht weiter einzugehen brauche. So werde ich denn im folgenden die Wirkung von Säuren und Alkalien an der Hand einiger Protokolle darstellen.

Bei meinen Untersuchungen mit Kohlensäure ging ich etwas anders vor als Fleisch[4]), indem ich durch froschisotonische, sauerstoffgesättigte Ringerlösung 3 Stunden Kohlensäure leitete und diese Ringerlösung in jeweils bestimmter Weise mit sauerstoffgesättigter Ringerlösung verdünnte. Auf diese Weise erhielt ich zwar nicht absolute Werte bezüglich des Kohlensäuregehaltes der Ringerlösung, aber, da ich immer in der gleichen Weise arbeitete, doch zum mindesten Vergleichswerte. Von den zahlreichen Durchströmungsversuchen, die

1) G. Baehr und E. P. Pick, a. a. O.
2) P. Heymann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90.
3) A. K. E. Schmidt, Ebenda 1921, Bd. 89.
4) Fleisch, a. a. O.

Tabelle 5.

Durchströmung der rechten Froschlunge mit Natronlauge.
(Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute	Zustand der Lunge
Ringerlösung	11,18 Uhr	24	Rhythmische Ventilation
»	11,20 »	23	» »
NaOH $\frac{N}{700}$ in Ringerlösung	11,23 »	—	» »
» » » »	11,25 »	17	» »
» » » »	11,36 »	12	» »
Ringerlösung	11,39 »	—	» »
»	11,45 »	13	» »
»	11,50 »	20	» »
»	11,55 »	22	» »
NaOH $\frac{N}{1000}$ in Ringerlösung	11,57 »	—	» »
» » » »	12,00 »	18	» »
» » » »	12,05 »	14	» »
» » » »	12,08 »	13	» »
Ringerlösung	12,10 »	—	» »
»	12,13 »	18	» »
»	12,15 »	16	Lungenödem
»	12,20 »	12	»

Tabelle 6.

Durchströmung der rechten Froschlunge mit Milchsäure.
(Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute	Zustand der Lunge
Ringerlösung	4,20 Uhr	22	Rhythmische Ventilation
»	4,25 »	22	» »
Milchsäure $\frac{N}{1200}$ in Ringerlösung	4,27 »	—	» »
» » » »	4,30 »	26	» »
» » » »	4,33 »	32	» »
» » » »	4,36 »	33	» »
Ringerlösung	4,38 »	—	» »
»	4,40 »	33	» »
»	4,45 »	25	» »
Milchsäure $\frac{N}{500}$ in Ringerlösung	4,47 »	—	» »
» » » »	4,49 »	22	» »
» » » »	4,52 »	20	» »
» » » »	4,55 »	16	» »
Ringerlösung	4,58 »	—	Beginnendes Lungenödem
»	5,02 »	10	Lungenödem

Tabelle 7.

Durchströmung der rechten Froschlunge mit Salzsäure.

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute	Zustand der Lunge
Ringerlösung	10,22 Uhr	20	Rhythmische Ventilation
»	10,25 »	21	» »
Salzsäure $\frac{N}{1200}$ in Ringerlösung	10,28 »	—	» »
» » » »	10,30 »	23	» »
» » » »	10,33 »	28	» »
» » » »	10,35 »	29	» »
» » » »	10,37 »	29	» »
Ringerlösung	10,40 »	—	» »
»	10,45 »	28	» »
»	10,47 »	25	» »
»	10,50 »	23	» »
Salzsäure $\frac{N}{500}$ in Ringerlösung	10,52 »	—	» »
» » » »	10,55 »	20	» »
» » » »	11,58 »	12	» »
Ringerlösung	11,02 »	—	» »
»	11,05 »	12	» »
»	11,10 »	14	» »
»	11,18 »	5	Lungenödem

alle, wenn auch nicht bezüglich des Grades des Ausschlages, dasselbe Resultat ergaben, sei einer angeführt:

Tabelle 8.

Durchströmung der rechten Froschlunge mit kohlensäurehaltiger Ringerlösung. (Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute	Zustand der Lunge
Ringerlösung	10,20 Uhr	23	Rhythmische Ventilation der Lunge
»	10,24 »	24	» » » »
Mit Kohlensäure $^1/_{10}$ gesättigte Ringerlösung	10,26 »	—	» » » »
Mit Kohlensäure $^1/_{10}$ gesättigte Ringerlösung	10,30 »	28	» » » »
Mit Kohlensäure $^1/_{10}$ gesättigte Ringerlösung	10,33 »	32	» » » »
Mit Kohlensäure $^1/_{10}$ gesättigte Ringerlösung	10,36 »	32	» » » »
Ringerlösung	10,38 »	—	» » » »
»	10,45 »	24	» » » »

Fortsetzung von Tabelle 8.

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute	Zustand der Lunge
Mit Kohlensäure $^1/_2$ gesättigte Ringerlösung	10,47 Uhr	—	Rhythmische Ventilation der Lunge
Mit Kohlensäure $^1/_2$ gesättigte Ringerlösung	10,50 »	20	» » » »
Mit Kohlensäure $^1/_2$ gesättigte Ringerlösung	10,53 »	16	» » » »
Mit Kohlensäure $^1/_2$ gesättigte Ringerlösung	10,56 »	13	» » » »
Mit Kohlensäure $^1/_2$ gesättigte Ringerlösung	11,00 »	14	» » » »
Ringerlösung	11,02 »	—	» » » »
»	11,05 »	18	» » » »
»	11,08 »	22	» » » »
»	11,10 »	23	» » » »
»	11,12 »	24	» » » »
»	11,14 »	23	» » » »
»	11,17 »	20	Beginnendes Lungenödem
»	11,20 »	16	Lungenödem

Zusammenfassend kann ich von der Wirkung der Natronlauge sagen, daß sie stets (falls überhaupt), also sowohl bei schwacher wie bei starker Konzentration $\left(\text{ich prüfte Konzentrationen von } \frac{N}{700} \text{ bis } \frac{N}{1500}\right)$ gefäßverengernd wirkt. Meine Beobachtungen stehen also in vollkommener Übereinstimmung mit denen von Heymann[1]), dessen Resultate sich bezüglich der Lungenwirkung auch insofern mit den meinen decken, als — bei nicht zu starker Konzentration — der Verengerungsprozeß in hohem Maße reversibel ist.

Im wesentlichen einheitlich, muß ich auch die Wirkung der verschiedenen Säuren beurteilen. Sie alle, sowohl die Salzsäure als auch die Kohlensäure und die Milchsäure wirken in verhältnismäßig starken Konzentrationen (bei der Salz- und Milchsäure etwa $\frac{N}{500-300}$, bei der Kohlensäure $^1/_4$—$^1/_2$ gesättigte Lösungen) gefäßverengernd. Die schwachen Konzentrationen (bei der Salz- und Milchsäure etwa $\frac{N}{1200-1000}$, bei der Kohlensäure $^1/_{20}$—$^1/_{16}$ gesättigte Lösungen) wirken fast stets gefäßerweiternd, niemals aber gefäßverengernd. Wenn auch der Ausschlag nicht stets so stark ist, wie die besonders ausgewählten Protokolle es zeigen, so bildet die Vermehrung der Tropfenzahl, die

1) Heymann, a. a. O.

aus dem linken Vorhof abfließen, um etwa 20% doch die Regel, und nur in wenigen Fällen blieb jede Wirkung aus. Dieses Ausbleiben jeder Wirkung bei schwacher Konzentration der angewandten Säure scheint mir die Folge einer individuellen Empfindlichkeit der einzelnen Präparate zu sein, indem bei dem einen eine Salzsäurelösung von beispielsweise $\frac{N}{1200}$ maximal erweiternd wirkt, während ein weniger empfindliches Präparat auf diese Verdünnung gar nicht mehr reagiert und umgekehrt besonders empfindliche Lungengefäße wohl erweitert, aber doch nicht maximal erweitert werden. Worauf diese individuelle Verschiedenheit beruht, ist nicht ohne weiteres klar; sie ist aber vielleicht die Folge von dem Herkunftsort und der Rasse der Tiere, sowie von der Temperatur, bei der die Tiere aufbewahrt wurden — alles Faktoren, auf die ich damals zu wenig achtete, als daß ich ihnen zur Zeit der Zusammenstellung der Versuche hätte nachgehen können. Es scheint mir aber nicht im geringsten zweifelhaft, daß man bei jedem Lungenpräparat eine maximale Erweiterung der Gefäße erzielen könnte, wenn man die Empfindlichkeit von vornherein kennen und dementsprechend konzentrierte Lösungen anwenden würde.

d) Opiumalkaloide.

Meine Untersuchungen verschiedener Opiumalkaloide in ihrer Wirkung auf die Lungen- und Hautgefäße schließen sich an die Arbeiten von J. Pal[1]) an, der vor allem das Papaverin und das Narkotin als Gefäßmittel studierte und diese Alkaloide nicht nur ganz allgemein auf die glatten Muskeln, sondern auch besonders auf die Gefäße, und zwar sowohl die des großen wie die des kleinen Kreislaufs entspannend fand.

Wie Pal weiter im Anschluß an klinische Beobachtungen ausführt, ist die Wirkung des Morphins auf den Kreislauf noch in keiner Weise sichergestellt, und — seine ursprüngliche Ansicht korrigierend — kommt Pal auf Grund besonderer Studien zu dem Schluß, daß mit einer vasodilatatorischen oder depressorischen Wirkung nicht nur nicht sicher zu rechnen, sondern bezüglich der Herzgefäße eher eine vasokonstriktorische Wirkung anzunehmen sei. — Was im besonderen die Hautgefäße betrifft, so ist auch deren Beeinflussung durch verschiedene Opiumalkaloide, speziell durch Morphium, noch nicht sichergestellt, und nach den vielfach von Dermatologen beschriebenen urtikariaartigen Hautveränderungen muß man eher eine periphere denn eine zentrale vasodilatierende Wirkung annehmen. Nach alledem schien es mir wertvoll, verschiedene Opiumalkaloide in ihrer Wirkung auf die Lungen- und Hautgefäße zu studieren.

---

1) J. Pal, Wien. med. Woch. 1913, S. 1050 und 2513. — Derselbe, Medizin. Klinik 1913, S. 1796. — Derselbe, Deutsch. med. Woch. 1914, S. 164.

Ich untersuchte Morphinum hydrochl., Codein. phosphor., Papaverin. hydrochl. und Narcotin. sulf. Bei diesen Untersuchungen zeigten sich Morphin. hydr. und Codein. phosphor. so gut wie wirkungslos. Bei Papaverin und Narkotin fand ich aber stets eine deutliche, bei Papaverin manchmal eine außerordentlich starke Gefäßerweiterung. Diese Vasodilatation war sehr ausgesprochen bei verhältnismäßig geringgradiger Konzentration und verstärkte sich nicht bei höherer Dosierung. Manchmal trat bei solcher höheren Dosierung (von Papaverin 1 : 50000 und bei Narkotin 1 : 5000) ein auffallend starkes Lungenödem ein, so daß der Versuch unterbrochen werden mußte. Die folgende Tabelle stellt ein Beispiel dar von der Wirkung das Papaverins und Narkotins auf die Lungengefäße.

Tabelle 9.

Durchströmung der rechten Froschlunge mit Papaverin. hydrochl. und Narcotin. sulf. (Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute	Zustand der Lunge
Ringerlösung	10,32 Uhr	26	Rhythmische Ventilation der Lunge
»	10,36 »	27	» » » »
Injektion von 1,0 ccm Papaverin. hydrochl. 1 : 2 000 000	10,38 »	—	» » » »
—	10,40 »	28	» » » »
—	10,42 »	32	» » » »
Ringerlösung	10,44 »	—	» » » »
»	10,47 »	36	» » » »
»	10,50 »	28	» » » »
»	10,56 »	27	» » »
Injektion von 1,0 ccm Narcotin. sulf. 1 : 300 000	10,58 »	—	» » » »
—	11,02 »	32	» » » »
—	11,05 »	38	» » » »
Ringerlösung	11,08 »	—	» » » »
»	11,12 »	30	» » » »
»	11,15 »	26	» » » »
»	11,18 »	25	» » » »
Injektion von 1,0 ccm Narcotin. sulf. 1 : 3000	11,20 »	—	» » » »
—	11,23 »	28	» » » »
Ringerlösung	11,26 »	—	Beginnen des Lungenödem
»	11,30 »	18	Lungenödem

Morphium zeigte sich in meinen Versuchen also bei jeder Konzentration, wie erwähnt, als wirkungslos. Demgegenüber sei daran

erinnert, daß Uhlmann[1]) an den isolierten Kaninchenohrgefäßen durch schwächste Dosen Morphins eine Verengerung, durch mittlere und starke eine Erweiterung hervorrufen konnte.

2. Die Arteria cutanea magna.

Um die Topographie der Arteria cutanea magna des Frosches[2]) kennen zu lernen und vor allem die einzelnen Äste sicher auffinden zu können, ist es nötig, durch Injektion einer gefärbten Flüssigkeit das Verbreitungsgebiet des Gefäßes zu überblicken. Hierzu benutzte ich eine angewärmte, eosingefärbte Schellacklösung, nach deren Erkalten man die feinsten Verzweigungen der Arteria cutanea sehen kann.

Bei dieser Injektion geht man zweckmäßig so vor, daß man die Injektionskanüle in die Arteria pulmocutanea bindet und nach Abbindung der Arteria pulmonalis die Injektionsflüssigkeit in die Arteria cutanea spritzt. Man sieht dann deutlich die drei Hauptäste der Cutanea, nämlich den Ramus dorsalis, den Ramus lateralis und den Ramus auricularis. Den Verlauf des Ramus dorsalis der Cutanea erkennt man auch beim nichtinjizierten Präparat ohne weiteres an dem warzigen Streifen, der sich vom oberen Umfang des Trommelfelles nach hinten erstreckt. Der Ramus auricularis geht fast stets von der Arteria cutanea zuerst ab, und es ist nötig, ihn sorgfältig zu unterbinden. Auch in den Musculus cucullaris geht meistens ein ziemlich starker Ast ab. Auch dieser muß unterbunden werden. Im einzelnen wird bei der Durchströmung der Arteria cutanea magna so vorgegangen, daß bei möglichst großen Eskulenten Gehirn und Rückenmark zerstört werden. Dann legt man den Frosch auf die Bauchseite und schneidet zwei längsverlaufende Schnitte durch die Haut des Frosches, die so angelegt sind, daß sie ungefähr 1 cm vom Ramus lateralis und Ramus dorsalis der Arteria cutanea entfernt und diesen Gefäßen parallel laufen. Der dorsale Schnitt liegt ungefähr in der Mitte zwischen dem lateralen und dem dorsalen Ast der Cutanea. Dann befestigt man den Frosch mit dem Rücken glaswärts auf einer fünfeckigen länglichen Glasplatte, deren Spitze nach unten gerichtet ist, in der Weise, daß die vorderen Zehen des Frosches nach oben gerichtet und mittels Heftzwecken auf aufgeklebte Korkplättchen fixiert werden. Durch Unterschieben einer Drahtbrücke sorgt man dafür, daß die dorsale Froschhaut der Glasplatte nicht direkt aufliegt, sondern etwa 3—4 mm von ihr entfernt ist. Dann trägt man die Brustwand des Tieres ab, wobei man möglichst seine rechte Seite schont, präpariert der rechten Aorta entlang die Gefäße frei, isoliert die Arteria pulmocutanea und bindet in die Cutanea eine möglichst feine Kanüle ein. Darauf unterbindet man den Ramus auricularis und den Ast, der zum Musculus cucullaris geht und läßt aus einer Mariotteschen Flasche, die sich

1) Fr. Uhlmann, Über die Wirkungen des Atropins auf den Darm. Verhdlg. d. Schweizerischen Naturforsch. Gesellschaft Neuenburg 1920.

2) Vgl. Ecker-Gaupp, Anatomie des Frosches, Braunschweig 1896.

etwa 35 cm über dem Frosch befindet, sauerstoffgesättigte, froschisotonische Ringerlösung einfließen. Die Sättigung der Spülflüssigkeit mit Sauerstoff ist auch bei der Durchströmung der Hautgefäße von besonderer Wichtigkeit, da sauerstoffarme Lösungen — wie bei der Pulmonalis — nach kurzer Zeit ein mehr oder weniger starkes Ödem hervorrufen. Die aus den Seitenästen der beiden Rami der Cutanea, die ja durch die obenerwähnten beiden Hautschnitte zum großen Teil durchschnitten sind, ausfließende Spülflüssigkeit sammeit sich auf der Glasplatte, von deren unterem Ende sie tropfenweise abläuft und nach ihrer Menge gemessen werden kann. Um die ablaufenden Tropfen kleiner, die Ausschläge der einzelnen Versuche größer zu machen, habe ich an die untere Ecke der Glasplatte eine spitze Nadel mit Paraffin angeklebt, die, nach Art mancher Blattpflanzen funktionierend, als Träufelspitze wirkte.

Versuche.

a) Suprarenin, Amine, Organextrakte.

Die Durchspülungsversuche der Hautgefäße des Frosches mit Suprarenin ergaben im wesentlichen das gleiche Resultat, das die Durchströmung der Lungengefäße gezeigt hatte: In sehr stark verdünnter Lösung wirkte Suprarenin gefäßerweiternd, in stärkerer Konzentration wirkt es gefäßverengernd. Ein Unterschied scheint nur insofern zu bestehen, als bei den Hautgefäßen die Vasodilatatoren leichter und intensiver ansprechen, indem man zur Erzielung der gefäßerweiternden Wirkung nicht so starke Verdünnungsgrade der Suprareninlösung anwenden muß, wie es bei der Froschlunge nötig ist und auch insofern, als man in mehreren Versuchen den Eindruck gewinnt, daß die Gefäßerweiterung länger bestehen bleibt. Die folgende Tabelle stellt ein Beispiel einer Durchspülung der Arteria cutanea magna des Frosches mit verschieden stark konzentrierten Suprareninlösungen dar. Hierzu sei bemerkt, daß die injizierte Menge von 1 ccm schätzungsweise nach 2 Minuten jedesmal die Gefäße durchflossen hatte:

Tabelle 10.

Durchspülung der rechten Arteria cutanea magna des Frosches mit Suprarenin. hydrochl. (Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Froschringer	10,05 Uhr	35
»	10,10 »	36
Injektion von 1,0 ccm Suprarenin. hydrochl. 1:500000000	10,12 »	—
—	10,15 »	42
—	10,17 »	52

Fortsetzung von Tabelle 10.

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Froschringer	10,20 Uhr	50
»	10,22 »	49
»	10,25 »	42
»	10,28 »	36
»	10,30 »	37
Injektion von 1,0 ccm Suprarenin. hydrochlor. 1 : 100 000	10,35 »	—
—	10,38 »	28
—	10,40 »	17
Froschringer	10,44 »	12
»	10,48 »	8
»	10,50 »	9
»	10,54 »	14
»	10,57 »	22
»	10,59 »	26
»	11,02 »	31

Geradeso wie ein weitgehender Parallelismus in der Reaktion der Haut- und der Lungengefäße des Frosches auf Suprarenin besteht, so findet sich auch eine gewisse, wenn auch nicht vollkommene Übereinstimmung in der Reaktion der genannten Gefäßbezirke auf Histamin und Tyramin, wie das die folgende Tabelle zeigt:

Tabelle 11.

Durchspülung der rechten Arteria cutanea magna des Frosches mit Histamin und Tyramin. (Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Froschringer	10,15 Uhr	38
»	10,18 »	39
Injektion von 1,0 ccm Histaminchlorid 1 : 100 000 000	10,20 »	—
—	10,22 »	42
Froschringer	10,24 »	51
»	10,30 »	41
»	10,32 »	36
Injektion von 1,0 ccm Histaminchlorid 1 : 50 000	10,35 »	—
—	10,38 »	22
Froschringer	10,40 »	18
»	10,45 »	34
»	10,48 »	34

Fortsetzung von Tabelle 11.

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Injektion von 1,0 ccm Tyraminchlorid 1:100000	10,51 Uhr	—
Froschringer	10,55 »	42
»	10,59 »	45
»	11,03 »	33
Injektion von 1,0 ccm Tyraminchlorid 1:2000	11,06 »	—
Froschringer	11,11 »	21
»	11,13 »	24
»	11,16 »	28
»	11,20 »	31

Die Übereinstimmung im Verhalten der Lungen- und Hautgefäße gegenüber Histamin und Tyramin ist insofern keine vollkommene, als die Hautgefäße sich unter dem Einflusse schwach konzentrierter Lösungen der genannten Amine stets erweitern, während wir bei der Froschlunge diese Erweiterung in etwa 20% aller Fälle nicht feststellen konnten.

Was nun das Phenyläthylamin betrifft, so konnte ich bei der Arteria cutanea niemals durch dieses Gift eine Erweiterung beobachten. Die angewandten Dosen schwankten zwischen 1:1000 und 1:200000. Wenn überhaupt eine Wirkung deutlich wurde, so handelte es sich um eine Verengerung, die aber auch nie sehr hohe Grade erreichte und nur in einem Falle die Tropfenzahl um etwa 40% sich mindern ließ.

Ganz ähnlich wie Phenyläthlamin wirkte Hordenin, das bei Konzentrationen, die zwischen 1:5000 und 1:10000000 schwankten, meistens gefäßverengernd, manchmal gar nicht, aber niemals gefäßerweiternd wirkte. Hinsichtlich der Stärke der Wirkung verhielten sich die verschiedenen Froschpräparate nicht ganz einheitlich, indem manchmal die Tropfenzahl um etwa 200%, in wenigen Fällen aber nur um etwa 20% abnahm.

Was bei der Froschlunge schon deutlich war, daß sich das Präparat des Herrn Gerngroß wie ein abgeschwächtes Histamin verhält, sowohl hinsichtlich seiner gefäßerweiternden wie seiner gefäßverengernden Wirkung, das trat bei den Hautgefäßen des Frosches noch viel stärker hervor. Vor allem war auffallend die bei Anwendung schwacher Konzentrationen überaus starke vasodilatierende Wirkung. Das ergibt sich deutlich aus der folgenden Tabelle.

Tabelle 12.

Durchspülung der rechten Arteria cutanea magna des Frosches mit der Gerngroßschen Verbindung aus Histamin und Tyramin. (Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Froschringer	10,08 Uhr	40
»	10,12 »	42
Injektion von 1,0 ccm Präparat Gerngroß 1:100000000	10,15 »	—
Froschringer	10,18 »	51
»	10,20 »	68
»	10,24 »	72
»	10,30 »	44
Injektion von 1,0 ccm Präparat Gerngroß 1:10000	10,35 »	—
Froschringer	10,38 »	40
»	10,44 »	36
»	10,47 »	29
»	10,50 »	36
»	10.54 »	40
»	10,58 »	42

Von Organextrakten prüfte ich wässerige, eiweißfreie Auszüge aus der Schilddrüse, der Thymusdrüse, dem Hypophysenmittel- und Hinterlappen, der Milz sowie aus dem Pankreas winterschlafender Igel, die alle so eingestellt waren, daß 1 ccm Extrakt 1 g des betreffenden Organs entsprach. Die Präparate waren zum Teil bereits im Jahre 1914 hergestellt und hatten sich, von wenigen Ausnahmen abgesehen, in Ampullen steril eingeschmolzen, gut gehalten. Die Milzextrakte waren von mir ursprünglich zu ganz anderen Zwecken hergestellt worden. Die inzwischen erschienenen Arbeiten von Stern und Rothlin[1]) sowie von Rothlin[2]) haben mich dazu veranlaßt, Milzextrakte (Stern und Rothlin nennen das aktive Prinzip der Milz Lienin), obgleich sie nicht so hergestellt waren, wie Stern und Rothlin es angeben, auch in ihrer Wirkung auf die Hautgefäße des Frosches zu untersuchen. Eine deutliche Wirkung von Organextrakten

1) Stern und Rothlin, Compt. rend. de la soc. de phys. et d'histoire naturelle de Genève 1916, S. 24. — Dieselben, Verhdlg. d. schweiz. Naturf. Gesellsch. 1917, S. 306. — Dieselben, Journ. de physiol. et pathol. génér. 1919, Bd. 18, p. 441 und 753.

2) Ernst Rothlin, Experimentelle Studien über allgemeine und spezielle Eigenschaften überlebender Gefäße usw., a. a. O.

sah ich nur bei den Hypophysenauszügen sowie auch bei Pituglandol und bei den Milzextrakten. Infundibularextrakte sowie Milzextrakte wirkten prinzipiell gleich, in der Stärke der Wirkung zeigten sich die Milzextrakte den Infundibilarextrakten weit überlegen. Die folgenden Tabellen sind Beispiele von Hypophysen- und Milzextraktwirkung auf die Hautgefäße des Frosches.

Tabelle 13.

Durchspülung der rechten Arteria cutanea magna des Frosches mit Infundibularextrakt. (Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Froschringer	4,20 Uhr	36
Injektion von 1,0 ccm Infundibularextrakt 1:500	4,25 »	—
Froschringer	4,29 »	44
»	4,34 »	35
Injektion von 1,0 ccm Infundibularextrakt 1:20	4,39 »	—
Froschringer	4,43 »	32
»	4,47 »	28
»	4,52 »	29
»	5,03 »	35

Tabelle 14.

Durchspülung der rechten Arteria cutanea magna des Frosches mit Milzextrakt. (Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Froschringer	4,35 Uhr	39
Injektion von 1,0 ccm Milzextrakt 1:500	4,41 »	—
Froschringer	4,44 »	48
»	4,46 »	57
»	4,59 »	40
Injektion von 1,0 ccm Milzextrakt 1:10	5,05 »	—
Froschringer	5,08 »	38
»	5,11 »	24
»	5,15 »	21
»	5,26 »	36

b) Pepton und Bariumchlorid.

Pepton (Witte) zeigte sich bei meinen Versuchen, in denen ich die Cutanea mit den verschiedenst stark konzentrierten Lösungen

(1 : 50 bis 1 : 1000) durchspülte, absolut unwirksam. Hingegen rief Bariumchlorid schon in Verdünnungen, die sich um 1 : 1500—2000 bewegten, einen derartig mächtigen Gefäßkrampf hervor, daß die abfließende Lösung sich bis auf wenige Tropfen pro Minute verminderte.

c) Säuren und Alkalien.

Neben der Natronlauge prüfte ich von Säuren Salzsäure, Milchsäure und Kohlensäure. Natronlauge wirkte stets, und zwar in Konzentrationen, die sich zwischen $\frac{N}{50}$ bis $\frac{N}{1500}$ bewegten, gefäßkontrahierend, wobei bei den schwachen Lösungen allerdings Voraussetzung ist, daß man gerade ein genügend empfindliches Präparat trifft, indem sonst jede Wirkung ausbleibt. Der Raumersparnis halber verzichte ich darauf, ein Verbrauchsprotokoll anzuführen. Die Wirkung der verschiedenen Säuren war prinzipiell die gleiche wie bei den Lungengefäßen: Salzsäure und Milchsäure wirkten bei verhältnismäßig starker Konzentration $\left(\text{etwa } \frac{N}{500-300}\right)$ gefäßverengernd, bei schwacher Konzentration $\left(\text{etwa } \frac{N}{1200-1000}\right)$ fast stets gefäßerweiternd, wobei die Erweiterung manchmal außerordentlich hohe Grade erreichte, niemals aber gefäßverengernd. Und ebenso wirkte die Kohlensäure in starker Dosierung ($^1/_4$—$^1/_2$ gesättigte Lösungen) vasokonstringierend, in schwacher Dosierung ($^1/_{20}$—$^1/_{16}$ gesättigte Lösungen) fast stets vasodilatierend, niemals aber gefäßverengernd. Auch bei der Einwirkung von schwacher Kohlensäure erreicht die Gefäßerweiterung manchmal außerordentlich hohe Grade: das ist davon abhängig, daß man je nach der individuellen Empfindlichkeit des Präparates geeignete Konzentrationen trifft, was natürlich ein Spiel des Zufalls ist, so wie ich das oben bei der Beschreibung der Säurenwirkung auf die Lungengefäße ausgeführt habe.

Tabelle 15.

Durchströmung der rechten Arteria cutanea magna des Frosches mit Milchsäure. (Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Froschringer	10,25 Uhr	40
Milchsäure $\frac{N}{1200}$ in Froschringer	10,28 »	—
» » » »	10,32 »	46
» » » »	10,40 »	59

Fortsetzung von Tabelle 15.

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Froschringer	10,42 Uhr	—
»	10,51 »	43
Milchsäure $\frac{N}{100}$ in Froschringer	10,54 »	—
» » » »	10,58 »	28
» » » »	11,04 »	18

Tabelle 16.

Durchströmung der rechten Arteria cutanea magna des Frosches mit kohlensäurehaltiger Ringerlösung. (Abgekürztes Protokoll.)

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Froschringer	4,35 Uhr	35
»	4,40 »	36
Mit Kohlensäure 1/16 gesättigte Ringerlösung	4,43 »	—
» » 1/16 » »	4,45 »	37
» » 1/16 » »	4,48 »	43
» » 1/16 » »	4,55 »	54
» » 1/16 » »	5,05 »	68
Froschringer	5,08 »	—
»	5,12 »	60
»	5,18 »	47
»	5,21 »	40

Tabelle 17.

Durchströmung der rechten Arteria cutanea magna des Frosches mit kohlensäuregesättigter Ringerlösung. (Abgekürztes Protokoll.)

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Froschringer	10,20 Uhr	38
»	10,23 »	37
Mit Kohlensäure gesättigte Ringerlösung	10,25 »	—
» » » »	10,28 »	34
» » » »	10,32 »	32
» » » »	10,40 »	31
» » » »	10,55 »	32
Froschringer	10,58 »	—
»	11,15 »	36

Anmerkung: Fleisch ventiliert die Frage, ob es sich bei der Salzsäurewirkung auf Gefäße um einen indirekten Kohlensäure- oder ganz allgemein um einen (H˙)-Ioneneinfluß handelt. Um die Sache zu entscheiden,

durchspülte ich die Pulmonalis und die Cutanea mit salzsäurehaltiger, aber bikarbonatfreier Ringerlösung mit dem Erfolge, daß bei entsprechender Konzentration trotzdem die Salzsäure gefäßerweiternd wirkte. Prinzipiell handelt es sich also nicht um eine spezifische Kohlensäurewirkung. Dennoch hatte ich in zahlreichen Fällen (besonders bei Durchspülungen der Cutanea) den bestimmten Eindruck, daß Kohlensäure stärker wirkt als andere Säuren, ohne daß ich das im einzelnen nun so genau nachweisen kann. Ob es physiko-chemische Gründe sind, welche für die stärkere Wirkung der Kohlensäure maßgebend sind, kann ich nicht sagen.

d) Opiumalkaloide.

Bei der Darstellung der Wirkung von Opiumalkaloiden auf die Gefäße der Froschlunge hatte ich bereits angegeben, aus welchen Gründen ich die Beeinflussung der Hautgefäße studieren wollte. An dieser Stelle, wo es sich um die Beschreibung der Wirkungen auf diese handelt, kann ich mich darauf beschränken, die Resultate kurz anzugeben. Ich untersuchte wiederum Morphinum hydrochl., Codein. phosphor., Papaverinum hydrochlor. und Narcotin. sulf.. Gerade wie bei den Lungengefäßen war Codein wirkungslos. Morphium zeigte ebenfalls bei keiner angewandten Konzentration einen irgendwie nennenswerten Einfluß auf die Weite der Hautgefäße. Hingegen fand ich bei Papaverin. hydrochlor. und bei Narcotin sulf. eine — in vielen Fällen außerordentlich starke — Gefäßerweiterung, wie das die folgende abgekürzte Tabelle zeigt:

Tabelle 18.

Durchspülung der rechten Arteria cutanea magna des Frosches mit Papaverin. hydrochlor. und mit Narcotin. sulf.
(Abgekürztes Protokoll.)

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Froschringer	4,35 Uhr	31
Injektion von 1,0 ccm Papaverin. hydrochl. 1 : 2 000 000	4,39 »	—
Froschringer	4,43 »	46
»	4,52 »	32
Injektion von 1,0 ccm Narcotin. sulf. 1 : 300 000	5,05 »	—
Froschringer	5,09 »	41
»	5,11 »	38
»	5,13 »	35
»	5,18 »	30

3. Besprechung der Resultate.

Wenn wir nunmehr zunächst die eine der eingangs erwähnten Fragen beantworten wollen, inwieweit die Lungen- und Hautgefäße des Frosches, die entwicklungsgeschichtlich so verwandt sind und funktionell so bedeutsame Übereinstimmungen zeigen, auch Ähnlichkeit in ihrer Reaktion auf Pharmaka haben, so gibt uns am schnellsten die folgende Tabelle 19 einen Überblick hierüber.

Tabelle 19.

Wirkender Stoff	Konzentration	Lungengefäße	Hautgefäße
Suprarenin	st.	K	K
	schw.	D	D
Histamin	st.	K	K
	schw.	(D)	D
Tyramin	st.	K	K
	schw.	(D)	D
Phenyläthylamin	st.	K	(K)
	schw.	(D)	
Hordenin	st.	K	(K)
	schw.	—	
Präparat Gerngroß	st.	K	K
	schw.	D (2 Versuche!)	D (3 Versuche!)
Pituglandol	st.	K	K
	schw.	D	D
Pepton	stets	D (schwach)	—
Bariumchlorid	stets	K	K
Natronlauge	stets	K	K
Milchsäure	st.	K	K
	schw.	D (s. Text!)	D (s. Text!)
Salzsäure	st.	K	K
	schw.	D (s. Text!)	D (s. Text!)
Kohlensäure	st.	K	K
	schw.	D (s. Text!)	D (s. Text!)
Papaverin	stets	D	D
Narcotin	stets	D	D

D = Dilatation; K = Kontraktion; ( ) bedeutet, daß diese Wirkungsweise nicht regelmäßig beobachtet wurde. st. = bei starker Konzentration des wirkenden Stoffes; schw. = bei schwacher Konzentration des wirkenden Stoffes.

Diese Tabelle läßt die verschiedenartigen Wirkungen ohne weiteres erkennen. Die Einzelheiten ergeben sich aus dem Text, und wir sehen, daß eine weitgehende Übereinstimmung der Lungen- und Hautgefäße in ihrer Reaktionsweise auf die verschiedensten Pharmaka

besteht. Wir finden aber, daß diese Übereinstimmung keine vollkommene ist, ja, daß sie vielleicht noch etwas weniger genau ist, als die Tabelle es erscheinen läßt, indem ich vielfach den Eindruck hatte, daß der eine Gefäßbezirk auf ein bestimmtes Gift stärker reagiert als der andere, was aber im einzelnen nicht so scharf zu präzisieren ist.

Was die eingangs erörterte Frage betrifft, wie die Lungen- und Hautgefäße, auf Produkte des Stoffwechsels reagieren, so stimmen meine Versuche in ihren Resultaten vollkommen mit denen von Fleisch an den hinteren Extremitäten des Frosches überein. Die starke Reaktionsfähigkeit der Lungen- und zumal der Hautgefäße des Frosches auf Milchsäure und Kohlensäure scheint mir eine wichtige Ergänzung zu der Tatsache zu sein, daß sich die Gefäße arbeitender Organe erweitern und hierdurch eine stärkere Durchblutung herbeiführen. Meine Versuche zeigen, daß im besonderen Milchsäure und Kohlensäure als Dissimilationsprodukte imstande sind, im Falle des Bedarfs auch die äußere Atmung zu vergrößern. Beim lebenden Tier kann diese Regulierung nur in der Weise stattfinden, daß bei Entstehung einer bestimmten Säurekonzentration im Blut die Gefäße der Lunge und der Haut weit werden, daß sie sich aber wieder verengern, wenn diese erweiternd wirkende Konzentration unterschwellig wird. Hier kommen also nur jene schwachen Konzentrationen in Betracht, welche ich dilatierend wirken sah, also bei der Salzsäure und Milchsäure Lösungen von etwa $\frac{N}{1200-1000}$ und bei der Kohlensäure etwa $^1/_{20}$—$^1/_{16}$ gesättigte Lösungen. Bezüglich der Milch- und Salzsäure handelt es sich also etwa um die gleichen Konzentrationen, die Fleisch[1]) bei seinen Durchströmungsversuchen der hinteren Extremitäten dilatierend auf die Gefäße wirken sah, und meine Resultate scheinen sich mir noch besser den Fleischschen[1]) Untersuchungen einzufügen, als ich weiter oben schon das individuell differierende Verhalten der einzelnen Präparate betonte, so daß prinzipiell eine vollkommene Übereinstimmung zwischen unseren Versuchen besteht. Bei meinen Untersuchungen mit verschieden stark kohlensäuregesättigter Ringerlösung läßt sich diese Übereinstimmung hinsichtlich der optimal dilatierend wirkenden Kohlensäuresättigung nicht so scharf feststellen, da ich nicht so genau nach Volumprozenten arbeitete. Prinzipiell besteht aber offenbar auch hinsichtlich der Kohlensäurewirkung weitgehende Identität. Dies scheint mir wichtig zu sein

1) A. Fleisch, a. a. O.

im Hinblick auf die Untersuchungen von Winterstein[1]), welcher die für Erregung des Atemzentrums wirksamen Konzentrationen bei $\frac{N}{1000}$ Salzsäure und bei 2—3 Volumprozent Kohlensäure fand. Auf diese Untersuchungen hat schon Fleisch hingewiesen und die frappante Übereinstimmung betont, die darin besteht, daß die gleichen Mengen Salz- oder Kohlensäure, die das Atemzentrum erregen, auch erweiternd auf die Gefäße wirken, die der inneren Atmung dienen. Und wenn ich für die Salzsäurekonzentration Werte fand, die den von Fleisch gefundenen ziemlich genau entsprechen, so können wir sagen: Die gleiche Salzsäurekonzentration $\frac{N}{1000}$, die das Atemzentrum erregt, erweitert die Gefäße, die dem inneren und die Gefäße, die dem äußeren Gasaustausch dienen.

Ich muß nun noch einmal auf die Fleischsche Arbeit zurückkommen, weil ich immer scharf unterschieden habe zwischen den Gefäßen, die der inneren und denen, die der äußeren Atmung dienen. Fleisch durchspülte die hinteren Extremitäten des Frosches, ließ also seine Lösungen sowohl durch Muskel- wie durch Hautgefäße der Hinterbeine fließen. Letztere bilden aber doch wohl nur einen kleinen Bruchteil des Gesamtgefäßgebietes, auf das Fleisch die verschiedenen Säuren einwirken ließ. Ich weiß nun nicht, wie die Hautgefäße der hinteren Extremitäten reagieren, nehme aber an, daß sie sich so verhalten wie die Cutanea magna. Auf jeden Fall ist daran festzuhalten, daß die Reaktionsweise der isolierten Hautgefäße der Hinterbeine des Frosches noch nicht bekannt ist. Wäre sie aber eine prinzipiell andere als die der Cutanea, so wären die Ausschläge, die Fleisch bei seinen Versuchen erhielt, doch wohl nicht so stark gewesen.

Es bleibt noch aufzuklären, weshalb Heymann[2]) in seinen Versuchen mit kleinsten Säuremengen an den hinteren Extremitäten des Frosches keine Erweiterung der Gefäße finden konnte. Heymann hat in einer Anmerkung bereits auf eine Reihe von Unterschieden seiner Methodik gegenüber der von Fleisch[3]) hingewiesen. Dem Einfluß zweier dieser Abweichungen (Anwendung sauerstoffgesättigter Lösungen und Verwendung eines möglichst frischen Präparates) bin ich nachgegangen und konnte feststellen, daß hierdurch in der Tat sich die Differenzen erklären. Es wurden mehrere übereinstimmende Versuche angestellt, von denen folgende wiedergegeben seien.

1) H. Winterstein, Pflügers Arch. 1911, Bd. 138.
2) Heymann, a. a. O.
3) Fleisch, a. a. O.

Tabelle 20.

Durchspülung der hinteren Extremitäten des Frosches mit verdünnter Säure bei Anwesenheit von Sauerstoff.
(Frisches Präparat.)

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Sauerstoffgesättigte Ringerlösung	9,45 Uhr	62
» »	9,50 »	64
» »	9,53 »	63
1/1000 n/HCl in Ringer	9,57 »	—
» » » »	10,02 »	72
» » » »	10,06 »	74
Sauerstoffgesättigte Ringerlösung	10,08 »	—
» »	10,10 »	73
» »	10,12 »	74
» »	10,15 »	64
» »	10,17 »	66
» »	10,20 »	64

Tabelle 21.

Dasselbe Präparat etwa nach 23 Stunden.

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Sauerstoffgesättigte Ringerlösung	10,50 Uhr	54
» »	10,55 »	56
» »	10,56 »	56
1/1000 n/HCl in Ringerlösung	10,57 »	—
» » » »	10,59 »	57
» » » »	11,04 »	55
» » » »	11,06 »	48
» » » »	11,10 »	40
» » » »	11,12 »	38
» » » »	11,18 »	40
Sauerstoffgesättigte Ringerlösung	11,20 »	—
» »	11,23 »	42
» »	11,28 »	41
» »	11,35 »	40

Es zeigt sich also, daß das frische, mit sauerstoffgesättigter Ringerlösung durchspülte Präparat auf kleinste Säuremengen anders reagiert als das längere Zeit abgehängte oder das frische, mit sauerstoffarmer Lösung durchspülte Präparat.

Tabelle 22.

Durchspülung der hinteren Extremitäten des Frosches mit verdünnter Säure bei Sauerstoffmangel. (Frisches Präparat.)

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungszeit	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringerlösg. ohne Sauerstoffsättigung	10,05 Uhr	62
» » »	10,11 »	63
$^1/_{1000}$ n/HCl in Ringerlösung	10,13 »	—
» » » »	10,18 »	60
» » » »	10,22 »	55
» » » »	10,24 »	50
» » » »	10,27 »	48
» » » »	10,30 »	46
» » » »	10,32 »	48
Ringerlösg. ohne Sauerstoffsättigung	10,38 »	—
» » »	10,40 »	47
» » »	10,54 »	48
» » »	10,56 »	47
» » »	10,59 »	46
» » »	11,03 »	48

Die nächstliegende Erklärung darf wohl darin gesucht werden, daß ein Angriffspunkt für die Gefäßerweiterung bei dem Sauerstoffmangel seine Erregbarkeit verliert. Man kann also deshalb Fleisch zustimmen, der annimmt, daß kleinste Säuremengen die Vasodilatatoren erregen.

Anmerkung: Die Betrachtungen, die Heymann (a. a. O., S. 68) über die Widerstandsfähigkeit der Vasodilatatoren anstellt und für die Frage der Adrenalinumkehr nach Säuredurchspülung verwertet, bedürfen danach einer Korrektur.

4. Zusammenfassung der Resultate.

1. Es werden Methoden beschrieben, die Arteria pulmonalis und die Arteria cutanea magna des Frosches isoliert zu durchströmen mit der Fragestellung: Wie reagieren diese beiden entwicklungsgeschichtlich und funktionell so nahe verwandten Gefäßbezirke auf die verschiedenen Pharmaka und besonders auf die als Dissimilationsprodukte wirkenden Säuren, namentlich Milchsäure und Kohlensäure? Lassen sich Anhaltspunkte dafür gewinnen, daß die genannten Gefäße, die beide in den Dienst der äußeren Atmung gestellt sind, auf Produkte des Stoffwechsels so reagieren, daß man hierdurch einen neuen Einblick in die Physiologie der äußeren Atmung bekommt?

2. Die Arteria pulmonalis des Frosches wird durch verhältnismäßig starke Dosen von Suprarenin, Histamin, Tyramin, Phenyläthylamin, Hordenin, Pituglandol zur Kontraktion gebracht, durch verhältnismäßig schwache Dosen meistens entspannt. Hordenin ist aber in schwachen Dosen wirkungslos. Pepton, Papaverin und Narcotin rufen stets, also sowohl bei starker wie bei schwacher Konzentration, eine Dilatation, Bariumchlorid und Natronlauge stets eine Kontraktion der Pulmonalis hervor.

3. Die Arteria cutanea magna des Frosches reagiert im wesentlichen so wie die Arteria pulmonalis. Doch ist die Übereinstimmung keine vollkommene. Die Unterschiede sind teils nur gradueller Natur, zum Teil aber auch prinzipielle. So ist beispielsweise Pepton ohne jeden Einfluß auf die Hautgefäße und Hordenin in beliebiger Konzentration manchmal wirkungslos. —

Für einen peripheren Angriffspunkt des Morphinum hydrochlor. und des Codein. phosphoric. auf Lungen- oder Hautgefäße fand ich in meinen Versuchen keinen Anhaltspunkt.

4. In ihrer Reaktion auf Salzsäure, Milchsäure und Kohlensäure verhalten sich die Arteria pulmonalis und die Arteria cutanea magna gleich. Salzsäure und Milchsäure wirken bei schwacher Konzentration $\left(\text{etwa } \frac{N}{1200-1000}\right)$ fast stets gefäßerweiternd, bei starker Konzentration gefäßverengernd. Ebenso wirkt auf beide Gefäßbezirke die Kohlensäure bei schwacher Dosierung ($^1/_{20}$—$^1/_{16}$ gesättigte Lösungen) fast stets vasodilatierend, bei starker Dosierung ($^1/_4$—$^1/_2$ gesättigte Lösungen) vasokonstringierend.

5. Die unter 4. kurz zusammengefaßten Resultate entsprechen im wesentlichen den Beobachtungen, die Fleisch mit den gleichen Säuren an den der inneren Atmung dienenden Gefäßen der hinteren Extremitäten des Frosches machen konnte. Sowohl die Gefäße, die der inneren Atmung als auch die, welche der äußeren Atmung nutzbar gemacht sind, werden deshalb im Falle des Bedarfs wahrscheinlich dadurch zur Erweiterung gebracht, daß beim Ansteigen sonst unterschwelliger Dissimilationsprodukte (Kohlensäure) diese infolge eines peripheren Angriffspunktes direkt auf die Gefäße einwirken. Die Konzentrationen, die für Salzsäure als optimal gefäßerweiternd bezeichnet werden können $\left(\text{etwa } \frac{N}{1200-1000}\right)$, stehen in guter Übereinstimmung mit den Untersuchungen Wintersteins, der die für die Erregung des Atemzentrums wirksame Konzentration bei $\frac{N}{1000}$ Salzsäure fand.

V.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Untersuchungen über die Funktion des Pankreas.

Ausgeführt mit Unterstützung der Wilhelm Homberger-Stiftung

Von

Dr. med. et phil. nat. Leo Adler,

Privatdozent.

Inhaltsübersicht.

---

1. Einleitung.

In zwei früheren Arbeiten konnte ich darüber berichten[1]), daß beim Winterschläfer die Schilddrüse im Winter atrophisch ist, und daß man winterschlafende Igel durch Injektion von Schilddrüsenextrakt vorübergehend zum Erwachen bringen kann, indem unter schnellem Ansteigen der Temperatur zur sommerlichen Höhe und verstärkter Atemtätigkeit die Tiere munter umherlaufen. Die Rück-

---

1) Leo Adler, Schilddrüse und Wärmeregulation. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86. — Derselbe, Über den Angriffspunkt der Blutdrüsenhormone bei der Wärmeregulation. Ebenda 1920, Bd. 87.

bildung der Thyreoidea im Winter und die erweckende Wirkung, die Schilddrüsenextraktinjektionen auf winterschlafende Igel haben, konnten weitgehend zur Erklärung des Winterschlafes beitragen. Das enorme Sinken der Stoffwechselprozesse mit allen seinen Neben- und Folgeerscheinungen, die in ihrer Genese immer so rätselvoll schienen, wurden plötzlich dem Verständnis näher gerückt. — Ähnlich wie Schildrüsenextrakte wirkten Auszüge aus der Thymus sowie Suprarenin und verschiedene proteinogene Amine (Oxyphenyläthylamin, Phenyläthylamin). Unwirksam hingegen zeigten sich Extrakte aus dem Pankreas, der Epiphyse und der Mamma. —

Nach den bekannten Untersuchungen von Lorand[1]) sowie von Eppinger, Falta und Rudinger[2]) kann man als feststehend annehmen, daß die Schilddrüse und das chromaffine System sich gegenseitig fördern, daß beide aber Antagonisten des Pankreas sind. Deshalb war daran zu denken, ob zunächst ganz allgemein das Pankreas, über die Wirkungslosigkeit auf kälteruhende Igel hinausgehend, gar temperatursenkend und stoffsparend wirken könne und ob im besonderen beim Winterschläfer die Bauchspeicheldrüse durch eine Hyperfunktion die Schilddrüsenatrophie unterstützt und so dafür sorgt, daß der Stoffzerfall im Winter ein möglichst geringer ist. Man konnte sich die Entstehung des Winterschlafes so vorstellen, daß neben den vielfach beschriebenen Hypophysen- und den von mir beobachteten Nebennierenveränderungen es vor allem die schwach funktionierende Schilddrüse und die stark arbeitende Bauchspeicheldrüse sind, die den sparsamen Stoffverbrauch und die niedrigen, sich oft nur wenig über die Außentemperatur erhebenden Wärmegrade der Winterschläfer verursachen. Die Bedeutung der Schilddrüse für den Winterschlaf glaube ich früher genügend klargestellt zu haben. Wie ließ sich nun noch die funktionelle Änderung des Pankreas beweisen und zeigen, daß im Winter tatsächlich eine Hyperfunktion des Pankreas bei kälteruhenden Tieren vorkommt? Um der Sache möglichst bald nachzugehen, trat ich mit folgender Fragestellung an sie heran: Wie beeinflußt Schilddrüsenextrakt, daß ja auf kälteruhende Igel temperatursteigernd und erweckend wirkt, solche winterschlafenden Igel, denen kurz zuvor oder darauf ein Extrakt aus dem Pankreas anderer winterschlafender Igel eingespritzt worden ist? Steigt die Tempe-

1) A. Lorand, Les rapports du pancréas avec la thyroide. Compt. rend. de la Soc. de biologie 1904, Bd. 56.

2) H. Eppinger, W. Falta und C. Rudinger, Über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschrift f. klin. Medizin 1908, Bd. 66 und 1909, Bd. 67.

ratur derartig vorbehandelter Igel ebenfalls bis zur sommerlichen Höhe an? Oder sind Erwärmung und Erwachen mehr oder weniger gehemmt? Und wie reagieren Igel, die unter dem Einflusse von Pankreasextrakten stehen, auf die Injektion von Suprarenin, von Thymusextrakten und von proteinogenen Aminen? Läßt sich auch hier ein Antagonismus nachweisen? Mit der Beantwortung aller dieser Fragen werden wir uns im folgenden beschäftigen.

2. Der Antagonismus der Wirkung von Schilddrüsenextrakten gegenüber Pankreasextrakten am winterschlafenden Igel.

Methodisch ging ich so vor, daß ich die Bauchspeicheldrüsen von tief winterschlafenden Igeln zerschnitt, mit dem Apparat nach Latapie zerkleinerte, den Brei mit der doppelten Menge 0,15%iger Kochsalzlösung 8 Stunden bei Eiskühlung schüttelte, filtrierte und aus dem Filtrat durch Alkohol das Eiweiß möglichst ausfällte, dann im Vakuum den Alkohol und einen Teil des Wassers bei Zimmertemperatur entfernte, den letzten Eiweißrest nochmals mit Alkohol ausfällte und dann endlich im Vakuum das Extrakt so eindickte, daß 3 g Pankreas 1 ccm Extrakt ergaben. Durch Filtration entsteht eine gelbliche, absolut klare, eiweißfreie abiurete Flüssigkeit, die nach fraktionierter Sterilisation bei 56° und in Ampullen eingeschmolzen, lange Zeit haltbar ist.

Beispiel: 11 Igel wiegen 4802 g. Ihre Bauchspeicheldrüsen wiegen zusammen 39,6 g. Zerschnitten und zerrieben, werden sie mit 80 ccm 0,15%iger Kochsalzlösung 8 Stunden geschüttelt. Darauf wird in der angegebenen Weise mit Alkohol das Eiweiß entfernt und das Extrakt so eingedickt, daß seine Menge 13,0 ccm beträgt. Das Extrakt ist also etwa 300%ig.

In ähnlicher Weise wurden alle Extrakte hergestellt, mit denen in dieser Arbeit Versuche vorgenommen wurden. Diese selbst wurden in der Weise ausgeführt, daß jedesmal 4 tiefschlafenden Igeln, deren Schlaf seit mindestens 8—10 Tagen beobachtet worden war und die bei einer regelmäßig gleichen Außentemperatur von 4—5° aufbewahrt wurden, 1 ccm 100%iges, eiweißfreies Extrakt aus Hammelschilddrüsen subkutan injiziert wurde, während zweien dieser 4 Tiere entweder 5 Minuten vor oder 5 Minuten nach diesen Injektionen an anderer Stelle außerdem noch subkutan 1 ccm 300%iges Pankreasextrakt (s. o.!) eingespritzt wurde. Durch Beobachtung und Temperaturmessung wurde der Einfluß der Injektionen auf die winterschlafenden Igel festgestellt. Die beiden folgenden Versuche seien

aus der großen Anzahl der überhaupt angestellten Versuche herausgegriffen.

Diese beiden Versuche 1 und 2 zeigen, was auch in vielen anderen zutage trat, daß das Pankreasextrakt winterschlafender Igel imstande ist, die experimentell vielfach erhärtete Wirkung von Schilddrüsenextrakten, welche die kälteruhenden Igel warm werden und erwachen läßt, einzuschränken und manchmal vollkommen zu unterdrüken. Sie zeigen aber auch, wie verschieden sich die einzelnen winterschlafenden Igel in dieser Beziehung verhalten, was besonders deutlich aus dem Versuch 2 hervorgeht, in dem bei dem einen Versuchstier das Pankreasextrakt die Schilddrüsenwirkung vollkommen unterdrückte, bei dem anderen aber sie wohl hemmte, aber doch nur unvollkommen. In zahlreichen Versuchen habe ich probiert, ob es nicht gelingt, die Wirkung von Pankreasextrakten gleichmäßiger und stärker zu machen. Das ist nicht gelungen. Weder durch frühes Injizieren von Bauchspeicheldrüsenauszügen noch durch Einspritzen größerer Mengen gelingt es in allen Fällen, die Schilddrüsenwirkung ganz zu unterdrücken. Im Gegenteil: die Injektion mehrerer Kubikzentimeter Pankreasextrakt scheint — vielleicht durch die sich stark füllende Harnblase — eher als Weckreiz zu wirken. Auch eine starke Eindickung des Extraktes derart, daß beispielsweise 500—1000%ige Auszüge entstehen, ist ungünstig, weil aus kaum irgendeinem tierischen Organ die Extrakte so gehaltvoll und auch so reich an Ballaststoffen sind wie die aus dem Pankreas. Bei der Anwendung von etwa 500—1000%igen Extrakten entstehen außerordentlich leicht Abszesse, und unmittelbar nach der Injektion rufen sie so heftige Schmerzen hervor, daß die Möglichkeit besteht, daß die stark konzentrierten Extrakte Weckreize verursachen. So halte ich denn die Einspritzung von 1,0 ccm des 300%igen Pankreasextraktes für optimal, und es ist vorläufig noch nicht klar, weshalb diese Menge bei den einzelnen Tieren so verschieden wirkt. Andererseits sind auch die Extrakte aus den Bauchspeicheldrüsen der verschiedenen Tiere nicht alle gleich wirksam. Es liegt hier offenbar dasselbe Verhalten vor, welches andererseits bei Hypophysenauszügen gemacht wurde, bei denen das uteruserregende Prinzip auch nicht stets aufzufinden ist. Am ungünstigsten zeigten sich Extrakte, die aus Bauchspeicheldrüsen gewonnen waren, die einem einzelnen, spontan gestorbenen Igel entnommen waren. Je mehr Bauchspeicheldrüsen man gleichzeitig verarbeitet, desto besser ist das Resultat, weil dann ein einzelnes, weniger wirksames Organ von der größeren Menge wirksamer Drüsen verdeckt wird.

Versuch

4 Igel von 390 bzw. 410 g (Versuchstiere) sowie von 380 bzw. 430 g (Kontroll-

Datum	Stunde	Rektaltemperatur				Atemzüge pro Minute			
		Versuchs-tier I	Versuchs-tier II	Kontroll-tier I	Kontroll-tier II	Versuchs-tier I	Versuchs-tier II	Kontroll-tier I	Kontroll-tier II
21. I.	11h 05′ a. m.	6,0°	5,5°	5,8°	6,5°	7	6	8	7
	11h 10′ a. m.	—	—	—	—	—	—	—	—
	12h 05′ p. m.	6,5°	5,5°	7,0°	7,5°	8	7	7	8
	12h 35′ p. m.	12,0°	14,0°	16,5°	18,0°	18	24	38	40
	1h 20′ p. m.	19,0°	22,5°	35,0°	34,5°	26	28	58	54
	2h 30′ p. m.	20,0°	21,5°	34,5°	34,5°	18	20	50	48
	4h 05′ p. m.	18,0°	19,0°	32,5°	30,0°	14	18	28	32
	6h 05 p. m.	16,5°	14,0°	30,0°	28,0°	10	8	16	18
22. I.	10h 15′ a. m.	7,0°	6,5°	5,5°	6,0°	8	8	7	6

Anmerkung. Von verschiedenen Seiten bin ich gefragt worden, wie man die Igel am besten schlafend erhält. Einem Kollegen waren 6 Igel erwacht, »obwohl sich die Temperatur nur wenig über dem Nullpunkt hielt«. Einem anderen Kollegen waren Igel erwacht, die er im Freien gehalten und in Kisten aufbewahrt hatte, die »mit Heu fest gestopft waren«. Beide Herren waren un-

1 (3).

tiere) Gewicht befinden sich bei einer Außentemperatur von 4,5° tiefschlafend.

Injektion				Bemerkungen			
Versuchstier I	Versuchstier II	Kontrolltier I	Kontrolltier II	Versuchstier I	Versuchstier II	Kontrolltier I	Kontrolltier II
1,0 ccm Schilddrüsenextrakt	1,0 ccm Schilddrüsenextrakt	1,0 ccm Schilddrüsenextrakt	1,0 ccm Schilddrüsenextrakt	Tier schläft	Tier schläft	Tier schläft	Tier schläft
1,0 ccm Pankreasextrakt	1,0 ccm Pankreasextrakt	—	—	» »	» »	» »	» »
—	—	—	—	» »	» »	» »	» »
—	—	—	—	» »	» »	» »	» »
—	—	—	—	» »	» »	Tier wach, läuft umher	Tier wach, läuft umher
—	—	—	—	» »	» »	Tier wach, läuft umher	Tier wach, läuft umher
—	—	—	—	» »	» »	Tier wach, läuft umher	Tier wach, läuft umher
—	—	—	—	» »	» »	Tier wach, läuft umher	Tier wach, läuft umher
—	—	—	—	» »	» »	Tier schläft	Tier schläft

zweckmäßig vorgegangen. Zu niedrige Temperatur wirkt als Weckreiz, und andererseits füllt man die Kisten, in denen die Igel aufbewahrt werden, zweckmäßig etwa 25 cm hoch mit Heu, legt dann die Tiere darauf, schichtet über sie dann wieder locker Heu in einer Höhe von 5—10 cm. Dann haben die Igel die Möglichkeit, sich nach Belieben tiefer zu verkriechen.

Versuch

4 Igel von 420 bzw. 480 g (Versuchstiere) sowie von 400 bzw. 510 g (Kontroll-

Datum	Stunde	Rektaltemperatur				Atemzüge pro Minute			
		Versuchstier I	Versuchstier II	Kontrolltier I	Kontrolltier II	Versuchstier I	Versuchstier II	Kontrolltier I	Kontrolltier II
18. II.	10^h 30′ a. m.	7,0°	6,5°	7,0°	7,5°	9	7	8	6
	10^h 35′ a. m.	—	—	—	—	—	—	—	—
	12^h 05′ p. m.	7,5°	8,5°	12,5°	14,5°	8	18	24	18
	12^h 40′ p. m.	8,0°	16,0°	32,0°	34,0°	10	24	58	64
	1^h 15′ p. m.	7,5°	26,0°	34,5°	35,0°	8	34	56	60
	3^h 10′ p. m.	8,0°	20,0°	33,5°	34,0°	9	28	52	54
	5^h 05′ p. m.	8,0°	14,0°	30,0°	32,5°	8	20	42	48
	6^h 10′ p. m.	7,5°	12,0°	29,5°	32,0°	10	16	40	42
	7^h 20′ p. m.	7,0°	12,5°	28,0°	30,5°	9	14	28	24
19. II.	10^h 30′ a. m.	8,0°	7,5°	6,5°	7,0°	10	8	8	7

2 (7).

tiere) Gewicht befinden sich bei einer Außentemperatur von 5,5° tiefschlafend.

Injektion				Bemerkungen			
Versuchstier I	Versuchstier II	Kontrolltier I	Kontrolltier II	Versuchstier I	Versuchstier II	Kontrolltier I	Kontrolltier II
1,0 ccm Pankreasextrakt	1,0 ccm Pankreasextrakt	—	—	Tier schläft	Tier schläft	Tier schläft	Tier schläft
1,0 ccm Schilddrüsenextrakt	1,0 ccm Schilddrüsenextrakt	1,0 ccm Schilddrüsenextrakt	1,0 ccm Schilddrüsenextrakt	» »	» »	» »	» »
—	—	—	—	» »	» »	» »	» »
—	—	—	—	» »	» »	Tier wach, läuft umher	Tier wach, läuft umher
—	—	—	—	» »	Tier halbwach	Tier wach, läuft umher	Tier wach, läuft umher
—	—	—	—	» »	Tier halbwach	Tier wach, läuft umher	Tier wach, läuft umher
—	—	—	—	» »	Tier schläft	Tier wach, läuft umher	Tier wach, läuft umher
—	—	—	—	» »	» »	Tier wach, läuft umher	Tier wach, läuft umher
—	—	—	—	» »	» »	Tier wach, läuft umher	Tier wach, läuft umher
—	—	—	—	» »	» »	Tier schläft	Tier schläft

3. Der Antagonismus der Wirkung von Suprarenin und Thymusextrakten gegenüber Pankreasextrakten am winterschlafenden Igel.

Bei dem in der Einleitung erwähnten Antagonismus, der in vieler Hinsicht zwischen Pankreas und Nebennierenmark besteht, und in Anbetracht der Beziehungen, welche die Thymusdrüse zum Schilddrüsen- und Adrenalsystem besitzt, und über die ich in meiner ersten Arbeit ausführlich gesprochen habe[1]), war es naheliegend, zu prüfen, wie Adrenalin und Thymusextrakte auf pankreasextraktbehandelte, winterschlafende Igel wirken. Die Prüfung dieser Frage gestaltete sich ganz ähnlich wie die, welche dem Antagonismus des Pankreas zur Schilddrüse galt. Die Resultate waren auch so einheitlich, daß darauf verzichtet werden kann, Versuchsprotokolle anzuführen. Es seien nur in großen Zügen die gemachten Beobachtungen wiedergegeben. Zunächst zeigten die adrenalin- und thymusextraktbehandelten Kontrolltiere das gleiche Verhalten, das ich schon früher beschrieben habe[1]). Unter dem Einfluß von 0,25 ccm Suprarenin (1 : 1000) kommt es bei mittelgroßen Igeln erst verhältnismäßig spät zu einer Atmungsbeschleunigung, erreicht dann aber ganz besonders hohe Grade, wobei das Tier unter Ansteigen seiner Temperatur zur sommerlichen Höhe erwacht und schreckhaft und sehr unruhig umherläuft. Andererseits zeigten die Thymuskontrolltiere übereinstimmend das schon früher beobachtete Verhalten, daß die Wirkung relativ spät auftritt, daß die Igel dann aber — ganz wie nach Schilddrüsenbehandlung — unter Temperatursteigerung und Atmungsbeschleunigung erwachen und munter umherlaufen. Außerordentlich typisch ist nun wieder der Einfluß von Pankreasextrakten auf adrenalin- sowie auf thymusbehandelte Igel: Die Adrenalinwirkung läßt sich nur sehr schwer und unvollkommen durch Pankreasextrakte einschränken. Eine vollkommene Hemmung gelang in keinem Falle, andererseits blieb aber eine gewisse Wirkung niemals aus. Die Temperatur stieg fast stets auf 27—29°, wobei die Tiere wach, aber zitternd und doch ruhig in der Ecke saßen. Ebenso wie bei den Pankreas-Schilddrüsenversuchen konnte ich auch bei den Pankreas-Adrenalinversuchen die Pankreaswirkung durch keine Veränderung der Methode (zeitliche Änderung der Pankreasextraktinjektion, Vermehrung oder stärkere Konzentrierung des Extraktes) verstärken.

---

1) Leo Adler, Schilddrüse und Wärmeregulation. Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 198ff.

Ganz im Gegensatz hierzu verhielt sich die Pankreas-Thymuswirkung. Durch Injektion von Pankreasextrakten gelingt es in der Mehrzahl der Fälle, eine Thymuswirkung vollkommen zu unterdrücken, immer aber ist die Hemmung des Thymuseinflusses außerordentlich stark — offenbar stärker als die Minderung der Schilddrüsenwirkung. Wodurch diese Sonderheiten der Suprarenin- und Thymuswirkung gegenüber jener der Schilddrüse zustande kommen, ist nicht ohne weiteres klar. Es ist aber daran zu denken, daß, wie ich schon früher ausführte, die einzelnen Blutdrüsen Hormone für bestimmte Verbrennungsprozesse liefern, daß beispielsweise die Schilddrüse mehr den Eiweißverbrauch, das Adrenalsystem besonders den Zuckerkonsum regelt. Auf diese Weise wäre es sehr wohl verständlich, daß die Pankreasextrakte gewisse Spaltungen im Organismus leichter und vollkommener hemmen als andere, so daß hierdurch die differierende Wirkung auf die mit verschiedenen Organextrakten behandelten Winterschläfer sehr gut zu erklären wäre. — Andererseits ist die leichte Unterdrückung der Thymuswirkung durch Pankreasextrakte vielleicht dadurch verständlich, daß, wie ich früher bereits ausführte[1]), es sich bei der Thymuswirkung nicht um eine direkte-sondern um eine indirekte und deshalb vielleicht mildere Beeinflussung handelt, indem das Thymusextrakt reizend auf die Schilddrüse wirkt — eine Hypothese, die sich aber einer sicheren Beweisführung entzieht

4. Der Antagonismus der Wirkung von proteinogenen Aminen gegenüber Pankreasextrakten am winterschlafenden Igel.

Nachdem Abelin[2]) die Wirkung von proteinogenen Aminen auf den Stickstoffwechsel schilddrüsenloser Hunde geprüft und gefunden hatte, daß alle typischen Wirkungen der Schilddrüsenzufuhr (Steigerung der Stickstoffausscheidung, Hebung der Diurese und Sinken des Körpergewichts) in ganz spezifischer Weise auch das Phenyläthylamin und das Oxyphenyläthylamin besitzen, studierte ich im Jahre 1920 auch den Einfluß von proteinogenen Aminen auf winterschlafende Tiere und fand, daß beispielsweise Phenyläthylamin kombiniert mit Tyramin oder Tyramin kombiniert mit Histamin, winterschlafenden Igeln injiziert, ungefähr in der gleichen Weise wie Schilddrüsenextrakte die niedrige Temperatur der kälteruhenden Igel in kurzer Zeit zur

---

1) Leo Adler, Schilddrüse und Wärmeregulation. Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 204.

2) J. Abelin, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der proteinogenen Amine. I. Mitteilung: Wirkung der proteinogenen Amine auf den Stickstoffwechsel schilddrüsenloser Hunde. Biochem. Zeitschrift 1919, Bd. 93.

sommerlichen Höhe zu steigern und die Tiere selbst zu erwecken vermögen. Nach diesen Versuchen ergab sich ganz von selbst die Frage, wie weit Pankreasextrakte von winterschlafenden Tieren die Wirkung der verschiedenen proteinogenen Amine beim Winterschläfer einzuschränken imstande sind. Die diesbezüglichen Versuche ergaben wiederum ein so eindeutiges und klares Resultat, daß ich unter Verzicht jeglicher Protokolle die Ergebnisse kurz darstellen will.

Injiziert man winterschlafenden Igeln 1,0 ccm Pankreasextrakt anderer Winterschläfer, wie ich es oben schon wiederholt erwähnte, und spritzt man dann den Tieren 0,02 Tyramin + 0,02 Phenyläthylamin (als salzsaures Salz) oder 0,5 mg Histamin + 0,002 Tyramin (auch als salzsaures Salz) ein (man kann auch erst die Amine und kurz darauf das Pankreasextrakt einspritzen), so steigt die Temperatur der Versuchstiere entweder gar nicht und die Igel verbleiben im Schlaf oder die Temperatur steigt unter geringgradiger Beschleunigung der Atmungstätigkeit nur bis auf etwa 18 oder 20° an, ohne daß die Tiere erwachen, wogegen die Kontrolltiere, denen nur die Amine injiziert wurden, unter starker Vermehrung der Atemfrequenz und schnellem Ansteigen der Temperatur zur sommerlichen Höhe nach etwa $2^1/_2$ Stunden erwachen und munter umherlaufen. Das Erwachen und die Temperatursteigerung der Kontrolltiere zur sommerlichen Höhe sind absolut typisch und regelmäßig, bei den Versuchstieren zeigte sich hingegen, daß das Pankreasextrakt in den einzelnen Versuchsreihen recht verschieden wirkte, indem es manchmal den Einfluß der Amine vollkommen hemmte, in anderen Fällen hingegen ihn nur stark einschränkte. Die proteinogenen Amine verhalten sich also bei pankreasbehandelten winterschlafenden Igeln gerade so wie die Schilddrüsenextrakte, und es ist nicht möglich, Klarheit über die Ursache jener graduellen Unterschiede zu gewinnen.

5. Besprechung der Resultate.

Wenn wir die Wirkungen, welche die mit Pankreasauszügen und zugleich mit den verschiedensten anderen Blutdrüsenextrakten oder Aminen behandelten winterschlafenden Igel zeigen, zusammenfassend überschauen, so erscheint es nötig, Klarheit darüber zu gewinnen, wie die vollkommene und zumal die teilweise Hemmung der Schilddrüsenwirkung durch Pankreasextrakte zu bewerten ist. Hierbei lag es nahe, zum Vergleich das Chinin heranzuziehen, welches ich schon früher dazu benutzt hatte, die Thyreoideawirkung zu hemmen[1]).

1) Leo Adler, a. a. O., S. 216ff.

Damals lag aber nur ein einigermaßen brauchbarer Versuch vor, in welchem es gelungen war, bei einem 290 g schweren winterschlafenden Igel durch Injektion von 0,2 Chinin. hydrochl. die Erwärmung unter dem Einfluß von Schilddrüsenextrakt nur bis zu einer Höhe von 24° ansteigen zu lassen, während das nicht chininbehandelte Kontrolltier sich bis auf 35° erwärmte. In weiteren Versuchen, die sich mit der Frage befaßten, wie weit sich durch Chinin maximal eine Hemmung der Schilddrüsenwirkung erreichen läßt, ergab sich: 0,2 Chinin. hydrochl. ist für einen etwa 300 g schweren winterschlafenden Igel ein starkes Gift, und auch bei meinem ersten obenerwähnten Versuche war das Tier an dieser Dosis nach 2 Tagen gestorben. Aber trotz Anwendung dieser außerordentlich hohen Dosis hatte die Injektion von Schilddrüsenextrakt es vermocht, die Temperatur des Tieres von 7,5 auf 24° zu steigern. Wendet man bei etwa 300—350 g schweren Tieren eine Dosis von 0,1—0,125 Chinin. hydrochlor. an, so ist diese Menge in einer Anzahl von Fällen imstande, die Schilddrüsenwirkung so weit einzuschränken, daß die kälteruhenden Tiere sich nur auf 18,5—25° erwärmen. In anderen Fällen stieg aber die Temperatur bis auf 27 und 28°. Die einzelnen Tiere verhalten sich in dieser Beziehung außerordentlich verschieden. In keinem Falle aber gelang es, durch Chininbehandlung die winterschlafenden Igel so stark zu beeinflussen, daß die Wirkung der Schilddrüsenextraktinjektion aufgehoben wird. Das ist besonders bedeutsam: Die Extrakte aus den Bauchspeicheldrüsen winterschlafender Igel sind in vielen Fällen weit wirksamer als Chinin, in dem Sinne, daß Pankreasextrakte die durch Schilddrüsenauszüge angefachten oder gesteigerten peripheren Verbrennungsprozesse oft stärker zu hemmen vermögen als das Chinin es kann. Geben wir kälteruhenden Igeln kleinere Dosen von Chinin. hydrochl., also etwa 0,03—0,05 (für das 300 g schwere Tier berechnet), so wird hierdurch eine Schilddrüsenwirkung entweder gar nicht oder nur um wenige Grade eingeschränkt, so daß also im günstigsten Falle die winterschlafenden Igel beim Erwachen maximale Temperaturen von 30—31,0° aufweisen. —

In einer früheren Studie hatte ich gezeigt[1]), daß der Angriffspunkt der verschiedenen Blutdrüsenhormone und proteinogenen Amine mit hoher Wahrscheinlichkeit ein peripherer ist: Inkrete und Amine wirken dadurch temperatursteigernd, daß sie die Verbrennungspro-

1) Leo Adler, Über den Angriffspunkt der Blutdrüsenhormone bei der Wärmeregulation. Dieses Archiv 1920, Bd. 87.

zesse fördern oder vielleicht überhaupt erst möglich machen. Das Chinin, welches diese Oxydationen hemmt, ist deshalb fähig, die Wirkung von Inkreten und Aminen in mehr oder weniger hohem Grade abzuschwächen. Bei der Ähnlichkeit, welche die Pankreasextrakte mit dem Chinin hinsichtlich ihrer hemmenden Wirkung auf Erwärmen und Erwachen schilddrüsenbehandelter kälteruhender Igel haben und namentlich unter Zugrundelegung der Anschauung, daß Inkrete und Amine, die durch Bauchspeicheldrüsenauszüge in ihrer Wirkung eingeschränkt werden, peripher angreifen, scheint es, daß auch die Pankreasextrakte an der Peripherie, an den Stätten des Stoffwechsels, ihren Angriffspunkt haben. Die Pankreasextrakte schränken die Oxydation ein, und es bestätigt sich, was ich ursprünglich glaubte und was den Ausgangspunkt dieser Untersuchung bildete: es ist immer mehr wahrscheinlich, daß beim Winterschlaf nicht nur die Schilddrüse atrophisch ist, sondern daß außerdem vielleicht das Pankreas stärker funktioniert als beim sommerwachen Tier. Zahlreiche Wägungen von Bauchspeicheldrüsen, die Igeln zu den verschiedensten Jahreszeiten entnommen wurden, haben allerdings für diese Anschauung keine Stütze geboten. Im Gegenteil: das Pankreas winterschlafender Igel ist immer (natürlich auf das Gesamtkörpergewicht bezogen) sogar an Gewicht kleiner als das der sommerwachen Tiere. Aber diese Wägungen sind ja nicht ausschlaggebend. Abgesehen von funktionellen Schwankungen können histologische Untersuchungen noch sehr wohl das erklärlich machen, was auf Grund der geschilderten Versuche gesichert ist: Das Pankreas winterschlafender Igel hemmt, wenn man es in Extraktform anderen Winterschläfern einspritzt, die peripheren Oxydationen, und zwar weit stärker, als Chinin selbst bei kräftigster Dosierung es vermag. Diese Feststellung legt den Gedanken nahe, daß Pankreasextrakte winterschlafender Igel ganz allgemein auch bei anderen Säugetieren — fiebernden und nicht fiebernden — die Verbrennungsprozesse herabsetzen, so daß sie, nach der Art des Chinins wirkend, nicht nur fieberwidrig und temperatursenkend, sondern bei konsumierenden Krankheiten auch stoffsparend den Organismus beeinflussen. In bezug auf die Fieberwidrigkeit habe ich selbst seit langer Zeit bei zahlreichen koli- und parakolifiebernden Kaninchen fast durchweg erfolgreiche Versuche gemacht, wogegen die Prüfungen am Menschen, die in den Händen eines namhaften Klinikers liegen, infolge der Schwierigkeit der Materialbeschaffung — es wurden bei Ausschluß aller spontan gestorbenen Tiere nur frisch getötete Igel benutzt — noch in den Anfangsstadien sind. Aber über diese Fragen hinausgehend ergaben

sich eine Reihe weiterer Probleme, die nicht nur prinzipiell, sondern besonders auch für die praktische Anwendbarkeit von Pankreasextrakten bedeutungsvoll schienen. Es mußte von höchstem Interesse sein, festzustellen, ob jene beim winterschlafenden Igel im Pankreas nachgewiesenen Stoffe, welche in der beschriebenen Weise temperatureinschränkend und stoffsparend wirken, auch bei sommerwachen Igeln und weiterhin ganz allgemein in jedem Pankreas vorkommen. Wenn die Bauchspeicheldrüse beim Winterschläfer wirklich die angenommene stoffumsatzregulierende Funktion besitzt, so ist daran zu denken, daß jene wirksamen Stoffe — wenn vielleicht auch nur zeitweise — auch im Pankreas sommerwacher Igel vorkommen, von denen ja bekannt ist, daß sie auch im Sommer eine so sehr labile Temperatur besitzen, und daß sich jene Stoffe möglicherweise — wenn auch wahrscheinlich in nur kleiner Menge — bei allen homoiothermen Wirbeltieren vorfinden. Mit der Lösung all dieser Fragen bin ich seit längerer Zeit beschäftigt.

6. Zusammenfassung.

In zwei früheren Arbeiten war gezeigt worden, daß Schilddrüsenextrakte, winterschlafenden Igeln injiziert, infolge einer peripheren Beeinflussung der Verbrennungsprozesse, temperatursteigernd und erweckend wirken. Ähnlich wie Schilddrüsenextrakte wirkten Auszüge aus der Thymus und Adrenalin. Unwirksam waren unter anderem Pankreasextrakte. Da das Pankreas als Antagonist der Schilddrüse aufzufassen ist, so war daran zu denken, daß, über die Wirkungslosigkeit hinausgehend, Pankreasextrakte temperatursenkend und stoffsparend wirken. In den oben geschilderten Versuchen wurde festzustellen gesucht, ob die Temperatursteigerung, die Blutdrüsenextrakte und bestimmte proteinogene Amine auf kälteruhende Igel besitzen, eingeschränkt oder aufgehoben wird, wenn man den Igeln Extrakte aus den Bauchspeicheldrüsen winterschlafender Igel beibringt. Diese Untersuchungen ergaben folgendes:

1. Die temperatursteigernde und erweckende Wirkung von Schilddrüsenextrakten wird bei winterschlafenden Igeln gemindert oder ganz aufgehoben, wenn man den Tieren Extrakte aus den Bauchspeicheldrüsen anderer Winterschläfer (Igel usw.) beibringt.

2. Die gleiche Hemmung läßt sich beobachten bei winterschlafenden Igeln, denen zum Zweck des Erwachens und der Erwärmung Thymusextrakte oder Adrenalin injiziert wurde, und zwar werden Thymusextrakte weitaus stärker durch Pankreasextrakte gehemmt als Adrenalin.

3. Dieselbe hemmende Wirkung läßt sich endlich auch feststellen bei winterschlafenden Igeln, denen zum Zweck der Erwärmung und des Erwachens bestimmte proteinogene Amine eingespritzt wurden.

4. Die Auszüge aus dem Pankreas winterschlafender Igel scheinen deshalb durch Einschränkung der peripheren Verbrennungsprozesse temperatursenkend und fieberwidrig sowie vor allem stoffsparend zu wirken. Versuche an fiebernden Tieren und Menschen sind im Gange und, was kolifiebernde Kaninchen betrifft, bereits mit positivem Erfolge gelöst.

VI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über den Antagonismus der Lokalanästhetika gegenüber dem Veratrineffekt am Muskel.

Von

J. Schüller und F. Athmer[1]).

(Mit 1 Tafel.)

Während über die Formgesetze, die für die Gestaltung der Veratrinkurve des Muskels unter verschiedenen Bedingungen maßgebend sind, durch zahlreiche Arbeiten[2]) weitgehende Klarheit herrscht, steht für die Frage nach dem Wesen der Funktionsänderung des Muskels unter Veratrineinfluß zunächst nur soviel fest, daß die Kontraktion eines veratrinisierten Muskels vergleichsweise mit größerer Wärmeproduktion einhergeht als die Normalkontraktion[3]). Ob aber diese relative Umsatzsteigerung mit Sicherheit auf eine tetanische Natur der eigentlichen Veratrinverkürzung zu beziehen ist, bleibt zunächst noch fraglich, »da bei Anlegung von stromprüfenden Froschschenkeln an einen veratrinisierten Muskel auch bei höchster Empfindlichkeit des Nerven niemals eine Spur von sekundärem Tetanus nachgewiesen wurde«, und auch die elektrophysiologische Analyse zu widersprechenden Resultaten geführt hat. Biedermann[4]), Schenk[5]), Burdon-Sanderson[6]) und Garten[7]) fanden die negative Schwankung der Veratrinzuckung oszillationsfrei, während besonders P. Hoff-

1) F. Athmer, Dissertation, Leipzig 1921.

2) Literatur bei R. Boehm, Veratrin und Protoveratrin in Heffters Hdb. der experiment. Pharmakologie.

3) A. Fick und R. Boehm, Über die Wirkung des Veratrins auf die Muskelfaser. Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. Würzburg 1872.

4) Sitzungsber. der Wiener Akad. 1880.

5) Pflügers Archiv Bd. 63, S. 317.

6) Proc. Pog. Soc. 1899, Bd. 65.

7) Pflügers Archiv 1899, Bd. 77, S. 485.

mann[1]) mit dem Saitengalvanometer je nach dem Grade des Veratrineffektes mehr weniger ausgeprägte Oszillationen nachwies. Es bleibt aber die Möglichkeit denkbar, daß der eigentlichen Veratrinverkürzung nicht ein tetanischer, sondern ein tonischer Prozeß zugrunde liegt, und die oben erwähnten Oszillationen ihren Grund haben in Kontraktionen, die dem gesteigerten Tonus superponiert sind. Geht man von dieser Vorstellung aus, so liegt es nahe zu prüfen, ob sich die eigentliche Veratrinverkürzung durch dieselben Mittel antagonistisch beeinflussen ließe, wie tonische Muskelerregungen anderer Genese. Dabei ist zunächst an solche gedacht, die schon in den Muskeln am normalen Tier, z. B. im Gefolge tonischer Reflexe, auftreten und die normale Haltung mitbestimmen; dann an jene starken Tonussteigerungen, die z. B. beim Wundstarrkrampf, bei hysterischen Kontrakturen u. a. beobachtet sind, und bei denen es sich um Verkürzungen tonischer, nicht tetanischer Natur handelt[2]).

Tonussteigerungen dieser Art können nun durch lokale Einwirkung von Kokain und Novokain auf den Muskel vorübergehend mehr oder weniger vollkommen aufgehoben werden, ohne daß gleichzeitig die motorische Innervation des betreffenden Muskels geschwächt ist[3]). Auch Tonussteigerungen des Herzmuskels durch Digitalis[4]), sowie die Kontraktur der Schließmuskel der Malermuschel[5]), verlieren sich unter Kokaineinwirkung[6]), so daß Analoges auch für die eigentliche Veratrinverkürzung zu erwarten war, wenn man ihr einen tonischen Charakter suponierte. Dahin zielende Versuche lagen um so näher, als schon Locke[7]) und v. Frey[8]) für Alkohol und Äther einen reversiblen Antagonismus gegenüber dem Veratrineffekt beobachtet hatten,

1) Zeitschr. f. Biolog. 1912, Bd. 58, S. 55.

2) Von der großen, hierher gehörigen Literatur sei nur erwähnt A. Fröhlich und H. H. Meyer, Dauerverkürzung der gestreiften Warmblütermuskeln. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 87, S. 173.

3) E. Meyer und L. Weiler, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1525; 1917, S. 1569. — G. Liljestrand und R. Magnus, Pflügers Archiv 1919, Bd. 176, S. 168.

4) L. Weiler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 80, S. 131.

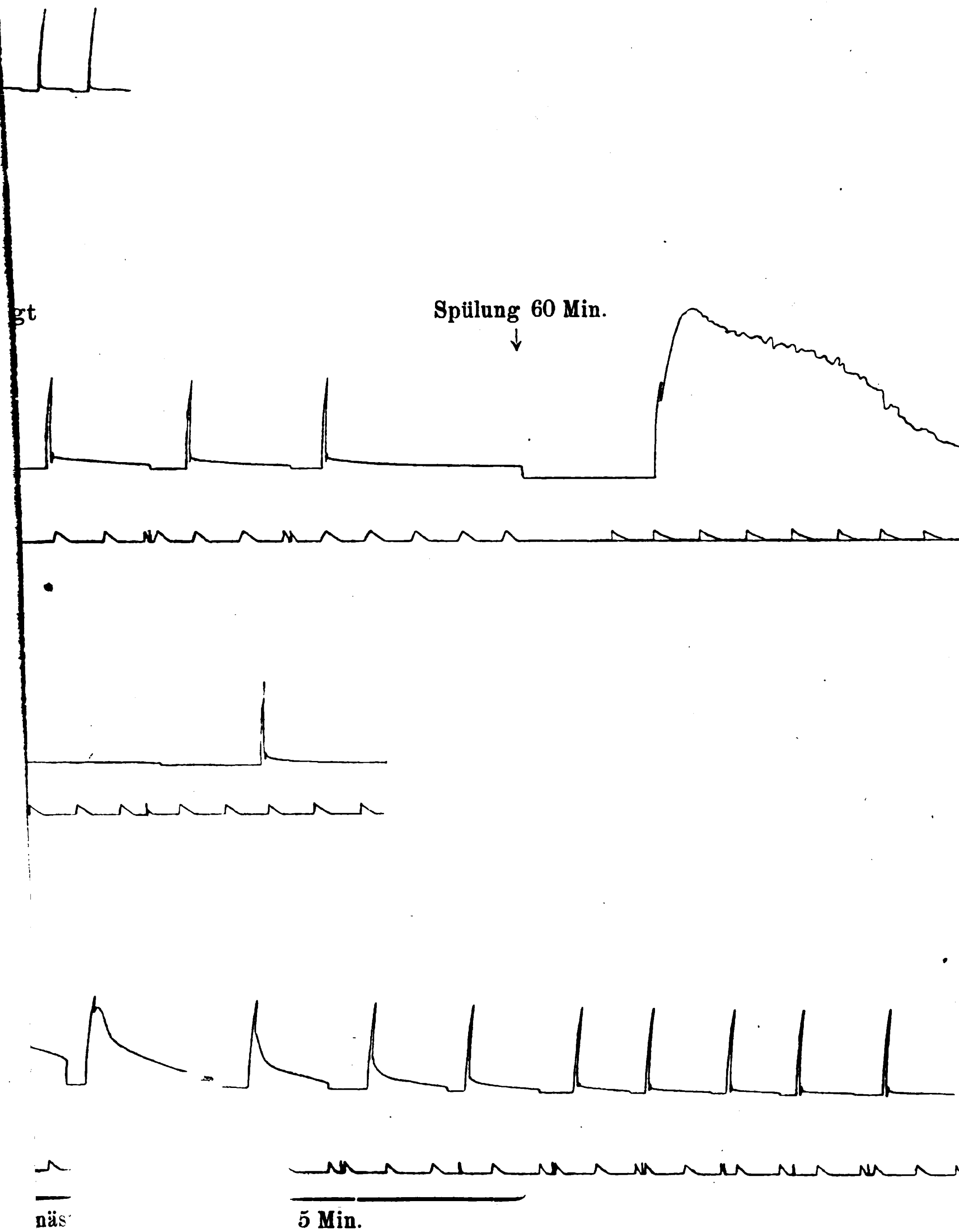
5) Zitiert nach O. Schmiedeberg, Ebenda 1918, Bd. 82, S. 168.

6) Hierhin gehören auch die — nach Fertigstellung vorliegender Arbeit — veröffentlichten Beobachtungen von E. Frank und Stern über den Antagonismus von Kokain und Novokain gegenüber Nikotinkontraktur und Guanidineffekt am Muskel. Ebenda 1921, Bd. 90, S. 149

7) Journ. of. exp. Medic. 1896, Bd. 1, S. 4.

8) Sitzungsber. d. physik.-med. Gesellsch. Würzburg 1912, S. 54.

Tafel I.



und andererseits durch die Arbeiten von O. Gros[1]) die weitgehende Parallelität zwischen Narkotika und Lokalanästhetika bekannt ist.

Von diesem Gesichtspunkt aus wurden Kokain, Novokain, Eukain, Stovain, Alypin, Anästhesin und Orthoform auf ihre Wirkung am veratrinisierten Muskel geprüft, und alle mehr oder weniger antagonistisch wirksam gefunden; und zwar so, daß nicht nur, wie z. B. bei der zweigipfligen Veratrinkurve die der Initialzuckung folgende, eigentliche Veratrinverkürzung verschwindet, sondern auch die vergrößerte Initialzuckung selbst zur fast normalen Größe zurückgeführt wird[2]).

Als Beleg für die Wirkung des Novokains (und die prinzipiell gleichartige Wirkung der anderen Lokalanästhetika) diene zunächst Kurve 1: Nach einigen normalen Maximalzuckungen wurde der Muskel (Gastroknemius, Temporaria) in eine Ringerlösung von salzsaurem Veratrin 1 : 100000 5 Minuten lang eingetaucht und nach Ablassen der Lösung, in Abständen von 5 Minuten so oft direkt gereizt, bis keine nennenswerte Steigerung des Veratrineffektes mehr eintrat; dann kommt der Muskel 5 Minuten lang in Novokainlösung 1 : 500, der Veratrineffekt nimmt mächtig ab und reduziert sich — Muskel in feuchter Kammer — fortschreitend weiter bis zur minimalen Rückstandskontraktur. Dabei ist die jetzt resultierende Hubhöhe nur unbedeutend niedriger als am Anfang. Durch Kontrollen war natürlich festgestellt, daß unter parallelen Bedingungen Eintauchen in einfache Ringerlösung den Veratrineffekt nicht nennenswert beeinflußt.

In derselben Weise wie Novokain fanden wir salzsaures Kokain und Stovain wirksam in einer Konzentration von 1 : 1000, während Eukain und Alypin nur schwächere Veratrineffekte befriedigend aufzuheben vermochten. Wider Erwarten erwiesen sich auch die schwerlöslichen Anästhetika Orthoform und Anästhesin wirksam. Besonders wurde das Anästhesin geprüft, das trotz seiner geringen Wasserlöslichkeit von 0,08 %[3]), selbst in $^1/_5$ bis $^1/_{10}$ gesättigter Lösung den Veratrineffekt mit großer Promptheit aufhebt[4]) (Kurve 2 und 3). Dabei

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 62, S. 380 u. Bd. 63, S. 80.

2) Gleichsinnig hiermit wird, wie Herr Prof. Dittler in einigen Versuchen zu zeigen die Liebenswürdigkeit hatte, auch die Aktionsstromkurve des veratrinisierten Muskels durch Anästhesin verändert.

3) Impens. Therapie der Gegenwart 1910, S. 348.

4) Vermutlich hängt der relativ starke Effekt des Anästhesins u. a. damit zusammen, daß das Anästhesin — Aminobenzoesäureäthylester — eine freie Base ist, während die übrigen Lokalanästhetika als salzsaure Salze zur Anwendung kamen (s. O. Gros, a. a. O.). Die verwandte Ringerlösung war bikarbonatfrei!

gingen wir aus von einer Lösung, die durch einstündiges Schütteln des Anästhesins mit Ringerlösung gewonnen war.

Die Promptheit, mit der der beschriebene Antagonismus eintritt, ist abhängig einerseits von der Einwirkungsdauer und dem Wirkungsgrade des Veratrins, andererseits von der Natur, der Konzentration und Einwirkungsdauer der Lokalanästhetika. Bei Muskeln mit maximalem Veratrineffekt (eingipfliger Kurventyp), oder bei solchen nach stundenlanger Behandlung mit verdünnter Veratrinlösung, oder bei vom Kreislauf aus vergifteten Muskeln kommt der Antagonismus erst allmählich und nach längerer Einwirkung der Lokalanästhetika zur vollen Geltung; bei schwächerem Veratrineffekt genügen auch schon schwächere Lösungen der Anästhetika. Bei konzentrierter Lösung der Lokalanästhetika tritt der Antagonismus zwar prompter ein, dabei wird aber vielfach auch die schließlich resultierende Hubhöhe stark herabgedrückt.

Dieser Antagonismus macht sich auch dann geltend, wenn in umgekehrter Reihenfolge wie bisher — das Anästhetikum vor dem Veratrin zur Einwirkung kommt. Dann wird der Veratrineffekt je nach wechselseitiger Konzentration und Einwirkungsdauer mehr oder weniger vollkommen verhindert.

Endlich zeigt sich der antagonistische Effekt der Anästhetika entweder spontan oder durch Spülungen reversibel: Spontane Reversibilität sahen wir gelegentlich beim Kokain; so war ein starker Veratrineffekt, der durch Kokain 1:500 aufgehoben war, 11 Stunden später (feuchte Kammer) wieder auszulösen, wenn auch in verringertem Maße. Die Reversibilität durch Spülung, wobei das Anästhetikum offenbar schneller ausgewaschen wird als Veratrin, zeigt Kurve 2. Der wiedererstandene Veratrineffekt ist dann durch $^1/_{10}$ gesättigte Anästhesinlösung prompt wieder aufzuheben, und zwar so, daß von den beiden Komponenten der Veratrinkurve, der mehr oder weniger durch Überhöhung verdeckten normalen Anfangszuckung und der eigentlichen Veratrinverkürzung, nur die Anfangszuckung fast unverändert erhalten bleibt.

Versucht man nun, sich ein Bild zu machen über Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika, so läßt sich zunächst nur soviel sagen, daß an dem ganzen hier in Rede stehenden Phänomen der motorische Nerv nicht wesentlich beteiligt sein kann: Einerseits war nämlich an dem in Kurve 2 verzeichneten Versuch die Reizung vom Nerven aus erfolgt, und zwar bei unverändertem Rollenabstand. Andererseits zeigt sich der beschriebene Antagonismus auch am kurarinisierten Muskel in unveränderter Weise (Kurve 3):

Hier wurde im Abstand von 1 Minute gereizt, um zugleich die sukzessive Entwicklung und das korrespondierende sukzessive Abklingen des Veratrineffektes zu zeigen. Es kämen demnach als mögliche Angriffspunkte für die Lokalanästhetika in vorliegendem Falle nur noch in Betracht die dem vegetativen Nervensystem angehörigen Nervenfasern (Boeke, de Boer) oder die kontraktile Substanz mit ihrer Myoneuralverbindung, eine Alternative, die zur Zeit nicht entschieden werden kann, und die ja auch aufs engste verknüpft ist mit der noch unentschiedenen Frage nach dem Angriffspunkte des Veratrins selbst. Es wäre denkbar, daß die Anästhetika angreifen an einer Stelle, die zwischen Angriffspunkt des Veratrins und kontraktiler Substanz liegt; es ist aber vielleicht auch eine Verdrängung des Veratrins vom Orte seiner Wirksamkeit möglich in ähnlicher Weise, wie auch am Herzmuskel mannigfache Vergiftungszustände auf dem Wege der adsorptiven Verdrängung reversibel sind[1].

Zusammenfassung.

Der Veratrineffekt am quergestreiften Muskel läßt sich durch die verschiedensten Lokalanästhetika, besonders durch Anästhesinlösungen, aufheben; und zwar so, daß die in der Veratrinkurve enthaltene, mehr oder weniger verdeckte, normale Anfangszuckung fast unverändert wieder erscheint.

Dieser Antagonismus ist spontan oder durch Spülung reversibel.

Die motorischen Nerven sind bei dem ganzen hier in Rede stehenden Phänomen nicht wesentlich beteiligt, da der Effekt derselbe bleibt, sowohl am kurarinisierten Muskel wie bei Reizung vom Nerven aus. Ob aber im vorliegenden Falle die Lokalanästhetika angreifen an der kontraktilen Substanz selbst, oder einer Myoneuralverbindung, oder vegetativen Nervenfasern, oder anderen nervösen Gebilden im Muskel, ist zurzeit nicht zu entscheiden. Auch läßt sich aus dem beschriebenen Antagonismus etwas Definitives über die Natur der Veratrinverkürzung (tonisch oder tetanisch) noch nicht herleiten, wenngleich es sehr bemerkenswert ist, daß unzweifelhafte Tonussteigerungen anderer Genese[2]) durch Novokain und Kokain aufgehoben werden.

1) H. Wieland, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 89, S. 46. Im Zusammenhang hiermit sei erwähnt, daß auch durch Kampfer der Veratrineffekt antagonistisch beeinflußt werden kann.

2) Inzwischen hat der eine von uns (Sch.) festgestellt, daß auch die Coffeinstarre des Muskels und die sie begleitenden mikroskopischen Destruktionserscheinungen durch Novokain, Kokain, Anästhesin (nicht durch Alkohol, Äther) mehr weniger komplett verhindert werden, worüber demnächst berichtet werden soll.

VII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Untersuchungen über die Ursachen der Unterschiede in der Herznervenerregbarkeit bei Fröschen zu verschiedenen Jahreszeiten. Ein Beitrag zur Frage des peripheren Antagonismus von Vagus und Sympathikus und zur Beeinflussung der Herznerven durch Schilddrüsensubstanzen.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende.)

Von

Karl Cori.

(Mit 12 Kurven im Text.)

Einleitung.

Die den Physiologen längst bekannte Tatsache, daß in der wärmeren Jahreszeit die Erregbarkeit des Froschvagus durch elektrische Reize abnimmt und schließlich im Hochsommer vollkommen erlischt, wurde zum ersten Male von Borisowitsch[1]) 1871 beschrieben. Er fand im August in Rußland den Vagus durch elektrische Reize völlig unerregbar. Eine weitere Angabe findet sich bei Schiff[2]), der Ende Juni in Deutschland keine Vaguswirkung mehr erzielen konnte, und bei Löwit[3]), der in Böhmen an Fröschen, die im Frühling gefangen, im Juli untersucht wurden, »manchmal unerregbaren Vagus, manchmal geringste Verlangsamung der Herzaktion beobach-

1) Borisowitsch, zitiert nach Jahresb. über den Fortschr. der Anat. und Phys. II, 1873, S. 483.

2) Schiff, Ebenda 1877, S. 59.

3) M. Löwit, Pflügers Archiv 1880, Bd. 23, S. 313.

tete«[1]). Im Gegensatz zu diesen Autoren und zu späteren Erfahrungen findet Busquet[2]) keine Unterschiede der Vaguserregbarkeit zu verschiedenen Jahreszeiten und erklärt die von den obengenannten Autoren erhobenen Befunde damit, daß die Physiologen ihre Frösche unter nichtphysiologischen Bedingungen, d. h. hungernd aufbewahren. Denn wenn er die Frösche fütterte, fand er keinen Unterschied zu verschiedenen Jahreszeiten einerseits, und andererseits zeigten lange hungernde Frösche jederzeit eine fehlende Hemmungswirkung des Vagus. Demgegenüber ist zu bemerken, daß wir uns in früheren Untersuchungen an ungarischen Fröschen davon überzeugt haben, daß im Hochsommer gefangene und im besten Ernährungszustand befindliche Tiere in überwiegender Anzahl keine X-Wirkung[3]) zeigen, während an im Aquarium oder im Freien überwinterten Fröschen, die lange gehungert haben, im Vorfrühling fast ausnahmslos Vagusstillstand zu erzielen ist.

Wir haben uns die Frage vorgelegt, wie diese mangelnde X-Erregbarkeit beim Frosche in der wärmeren Jahreszeit zustande kommt, da es reizvoll schien, einer physiologisch vorkommenden Änderung der Nervenerregbarkeit nachzugehen, die zugleich ein Saisonproblem darstellt.

Durch den Umstand, daß bei der üblichen Präparation des X-Stammes beim Frosche stets Vagus und Sympathikus gleichzeitig gereizt werden, da sie bekanntlich gemeinsam verlaufen, waren besondere Versuchsbedingungen gegeben. Unsere Beobachtungen haben tatsächlich gezeigt, daß diese gemeinsame Reizung für die fehlende X-Wirkung im Sommer von der größten Bedeutung ist. Im Verlauf der Untersuchungen eröffnete sich uns ein Einblick in das gegenseitige Wechselspiel von Vagus und Sympathikus. Ferner ergab sich die Notwendigkeit, auch den Einfluß der Ionen auf die Erregbarkeit der Herznerven in den Kreis unserer Beobachtungen zu ziehen und schließlich fanden wir eine Beeinflussung der Herznervenerregbarkeit durch Schilddrüsensubstanzen.

Methodik.

Wir begannen unsere Untersuchungen Ende Februar an frisch gefangenen Temporarien. Später wurden auch ebensolche Eskulenten

1) Eine Abnahme der Vaguserregbarkeit wird auch bei Schildkröten beschrieben (vgl. Fano, Zentralbl. für Phys. Nr. 27, 1913, Ergänzungsband).

2) H. Busquet, Journ. de phys. XI, 1909, S. 216.

3) Im folgenden ist der Vagus öfter mit X (10. Nerv) abgekürzt.

untersucht. Die Frösche wurden durch Zerstörung des Zentralnervensystems immobilisiert und das in situ belassene, von der unteren Hohlvene aus durchströmte Herz nach Engelmann registriert. Die Nährflüssigkeit wurde durch die Aorten ausgeworfen. Dabei wurde darauf geachtet, daß der in üblicher Weise präparierte und durchschnittene Vagus mit der ausströmenden Flüssigkeit nicht in Berührung komme. Er wurde dauernd durch Beträufeln mit Ringerlösung feuchtgehalten. Beide oberen Hohlvenen wurden umstochen und abgebunden. Geschieht diese Umstechung so, daß das Perikard außerhalb der Ligatur liegt, so besteht keine Gefahr, den in der Nähe kreuzenden Vagus mit abzubinden. Desgleichen ist bei dem Einbinden der Kanüle in die untere Hohlvene die Ligatur möglichst distal, so daß sie noch in das Lebergewebe fällt, zu setzen[1]). Bei größeren Tieren gelingt es auch, die Kanüle distal von der Leber einzubinden, wobei man dieselbe bis in den Sinus vorschieben und die Leberlappen zu beiden Seiten abbinden muß. Auf alle Fälle orientieren wir uns vor der Herzpräparation über die Ansprechbarkeit des Vagus, zu dessen Reizung wir stets den gleichen Schlittenapparat verwendeten. Unsere weitere Versuchsanordnung bestand darin, daß wir eine Straubkanüle mit einem rechtwinklig gebogenen Ausflußstück benützten, die in der oben beschriebenen Weise in die untere Hohlvene eingebunden wurde. In die Kanüle tropfte die Ringerlösung von höher oben aus einem an der Spitze ausgezogenen Glasrohr, das mit der Mariottschen Flasche in Verbindung stand, hinein. Wir wählten die Straubkanüle deshalb, weil man in dieselbe die Substanzmengen mit einer Pipette einbringen und so genauer dosieren kann. Der Flüssigkeitszustrom läßt sich ferner durch Neigen des ausgezogenen Glasrohres um eine horizontale Achse schneller und genauer regulieren, als durch ein Höher- oder Tieferstellen der Mariottschen Flasche. Letzteres ist aber notwendig, wenn die in der unteren Hohlvene eingebundene Kanüle in unmittelbarer Verbindung mit der Mariottschen Flasche steht. So konnten wir eine Überdehnung des Herzens während eines durch den elektrischen Reiz hervorgerufenen diastolischen Stillstandes leicht vermeiden. Wir achteten darauf, daß das Herz unter geringer Füllung arbeite, da bekanntlich eine zu starke Dehnung von Sinus und Vorhof die Vaguswirkung

---

1) Wir hatten schon gelegentlich früherer Untersuchungen (s. Pflügers Archiv 1920, Bd. 184) beobachtet, daß bei dieser Art der Präparation ohne Einhaltung der genannten Kautelen eine starke Vagusreizung oder ein Unwirksamwerden des Vagus entstehen kann.

vereitelt (Ludwig und Luchsinger[1])). Die in den Versuchen verwendete Ringerlösung hatte folgende Zusammensetzung: NaCl 0,6%, KCl 0,01%, $CaCl_2$ 0,01%, $NaHCO_3$ 0,0042—0,0168%.

I. Das periphere Abhängigkeitsverhältnis von Vagus und Sympathikus.

Die vegetativen Organe stehen unter dem dauernden Einfluß fördernder und hemmender Nerven. Beiden Nervengruppen fließen vom Zentralnervensystem dauernd Erregungen zu, deren Summe man unter dem Namen »Tonus« zusammenfaßt[2]). Ferner ist bekannt, daß ein zentraler Regulationsmechanismus in Form der intrazentralen Hemmung besteht, indem Förderung des einen Systems Hemmung des anderen bedingt und umgekehrt. Daß aber die Ansprechbarkeit der beiden Nervengruppen nach Abtrennung vom Zentralnervensysteme keineswegs voneinander unabhängig ist, sondern sogar in einem »strengen gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis steht«, dies wurde vor kurzem von Kolm und Pick[3]) in einer Reihe von Arbeiten am isolierten Froschherzen in eindeutiger Weise nachgewiesen, indem sie zeigten, daß, ähnlich dem zentralen, auch ein peripherer Regulationsmechanismus besteht.

Es lag daher die Möglichkeit vor, daß auch in unserem speziellen Falle der X-Unerregbarkeit diese bedingt sein könnte durch eine Verschiebung des Gleichgewichtszustandes der Herznerven zugunsten des Sympathikus und daß durch ein Überwiegen der Sympathikusansprechbarkeit der Erfolg der Vagusreizung unterdrückt sei. Dies zu prüfen, lagen drei Möglichkeiten vor:

1. den Sympathikuseinfluß auszuschalten;
2. die X-Erregbarkeit zu steigern;
3. eine Kombination von beiden Eingriffen.

Waren die Voraussetzungen richtig, so mußte die Vaguswirkung in allen drei Fällen zum Vorschein kommen. Es wurde infolgedessen:

1. das sympathisch lähmende Ergotamin,
2. das die X-Erregbarkeit steigernde Physostigmin,
3. beide kombiniert

---

1) Ludwig und Luchsinger, Pflügers Archiv 1881, Bd. 25, S. 239.

2) Der elektrische Reiz läßt sich noch am ehesten mit diesem normalerweise vom Zentrum kommenden vergleichen; insofern ist er physiologischer als der pharmakologische (Gift-)Reiz.

3) Kolm und Pick, Pflügers Archiv 1920, Bd. 184, S. 79 und 1921, Bd. 190, S. 108.

angewandt. Es gelingt in der Tat, in den beiden ersten Fällen die X-Wirkung wiederherzustellen, im dritten Falle bei einem höheren Rollenabstande als durch 1 und 2 für sich allein.

Diese Versuche gelangen uns an frisch gefangenen Fröschen Ende März. Die Tiere befanden sich kurz nach der Paarung, die sich im Aquarium des Instituts vollzogen hatte. Welche Wirkungsbilder bei der Vagusreizung man zu dieser Zeit erhält, darüber wird noch im 3. Abschnitt näher berichtet werden. Eine Eigentümlichkeit müssen wir aber schon jetzt hervorheben. Wir erwähnten (s. unter Methodik), daß wir uns stets vor der eigentlichen Herzpräparation über die Wirkungsart des Vagus orientierten. Alle von uns untersuchten Frösche ergaben bei dieser Prüfung deutliche X-Wirkung. Nun zeigte sich, daß einige Herzen, die von Fröschen nach der Paarung stammten, sowie sie mit Ringerflüssigkeit durchströmt wurden, keinen Vagusstillstand mehr aufwiesen. Hier deckten die oben angeführten Experimente den wahren Sachverhalt auf, nämlich daß die Vagusunerregbarkeit in diesen Fällen nur eine scheinbare ist. Frösche, welche diese Eigentümlichkeit zeigen, kann man sich noch vor der Paarung verschaffen, wenn man sie eine Zeitlang in ein Bassin mit einer Wassertemperatur von 22° C bringt[1]). Wir betrachten diese Eigentümlichkeit der Frühlingsfrösche nach der Paarung, nämlich nur in undurchspültem Zustande X-Wirkung zu geben, als ein Vorstadium der im Sommer beobachteten völligen X-Unerregbarkeit auch am intakten Herzen. Eine vollständige Erklärung können wir noch nicht geben. Vielleicht liegt es daran, daß sich das Herz vor der Durchströmung, wo es mehr oder weniger leer schlägt, in einem schlechteren Zustande befindet, als während derselben. Ein schlechter Zustand des Herzens macht es aber empfindlicher für die X-Reizung (Hough[2]), O. Loewi[3])). Es ist aber auch möglich, daß aus dem Herzen Substanzen, welche die Vaguserregbarkeit aufrechterhalten, ausgespült werden, denn auch bei guter Blutfüllung und kräftiger Herzaktion erhält man Vagusstillstand, der dann nach Ringerdurchspülung verschwindet.

Zu den oben angeführten Punkten lassen wir einige Versuchsbeispiele aus unseren Protokollen folgen.

In allen Kurven ist in der oberen Zeile der Vorhof, in der unteren der Ventrikel registriert. Alle Kurven sind von links nach rechts zu lesen.

---

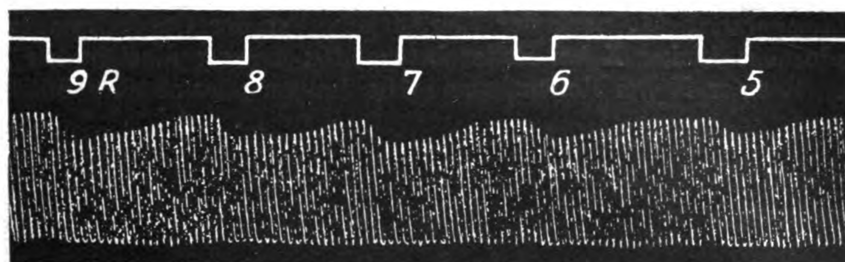
1) Bei den gewärmten Fröschen haben wir übrigens keine Paarung beobachten können.

2) Hough, Journ. of phys. 1895, Bd. 18, S. 61.

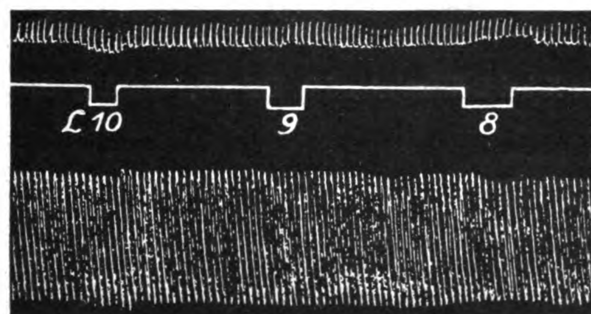
3) O. Loewi, Archiv für exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 324.

Versuch 27, vom 23. III. 1921 (Ergotamin).

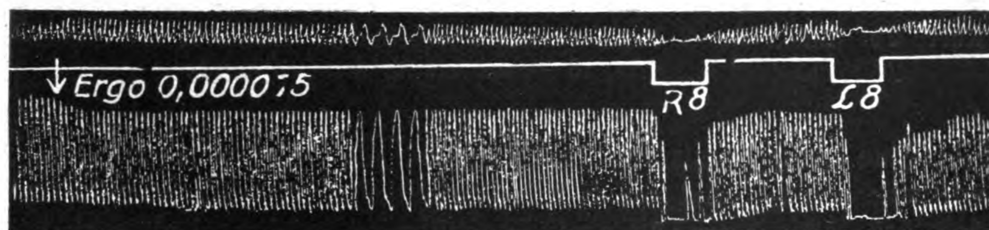
Rana esculenta, ♀. Vor der Durchströmung mit Ringerlösung Grenzwert für den Herzstillstand bei X-Reizung: Rechter X bei Rollenabstand 8, linker X bei Rollenabstand 10.



Kurve 1 a. Rechter X bei Rollenabstand 9, 8, 7, 6, 5.



Kurve 1 b. Linker X bei Rollenabstand 10, 9, 8 (auch bei Rollenabstand 5 keine X-Wirkung).



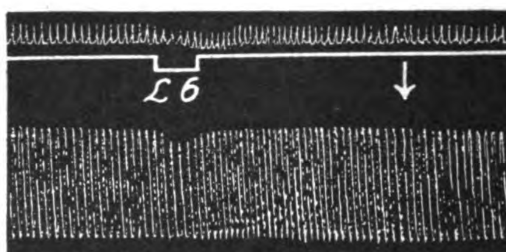
Kurve 1 c. Bei ↓ Ergotamin (Sandoz) 0,000 075 g. Rechter X bei Rollenabstand 8, linker X bei Rollenabstand 8. Kurve ist um eine Zeile tiefer gerückt.

Es zeigt sich, daß in einem Falle, wo der Vagus selbst bei Rollenabstand 5 nur eine minimale negativ inotrope Wirkung ergab,

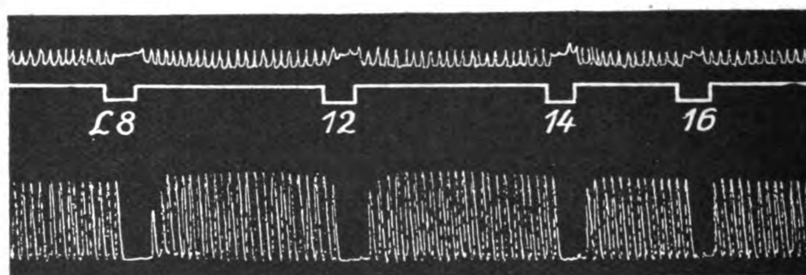
nach Ergotamin, welches selbst kaum eine Herzwirkung zeigt, nunmehr eine Reizung bei Rollenabstand 8 zu einem mehrere Sekunden andauernden diastolischen Herzstillstand führt.

Versuch 32, vom 25. III. 1921 (Physostigmin).

Rana temporaria, ♀, nach der Eierablage. Vor der Durchströmung mit Ringerlösung: Linker X bei Rollenabstand 10: Langer diastolischer Stillstand. Rechter X bei Rollenabstand 10: Langer diastolischer Stillstand.

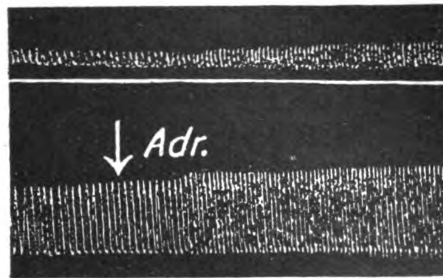


Kurve 2a. Linker X bei Rollenabstand 6. Bei ↓ 0,2 ccm Physostigmin 1 : 100000.

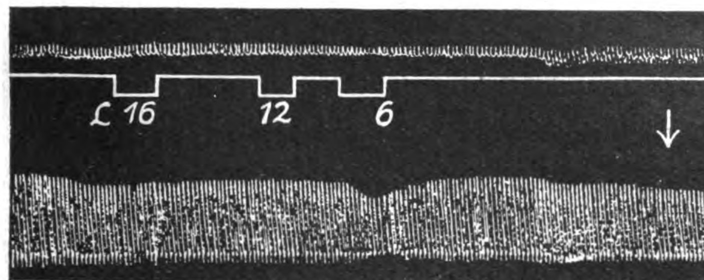


Kurve 2b. Effekt der X-Reizung nach Physostigmin. Linker X bei Rollenabstand 6, 12, 14, 16 (Grenzwert für den Stillstand).

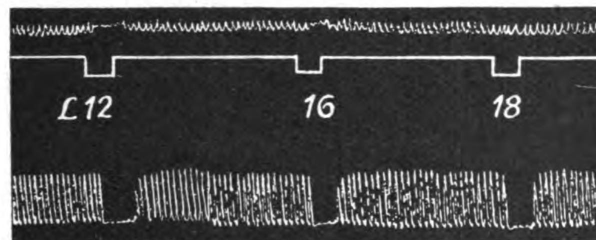
Eine kleine Dosis von Physostigmin, die keine sichtbare Herzwirkung erzeugt, hat die X-Erregbarkeit so weit wiederhergestellt, daß bei Rollenabstand 16 noch Herzstillstand erfolgt. Daß auch in diesem Falle eine gesteigerte Ansprechbarkeit des Sympathikus die Ursache für die fehlende X-Wirkung abgegeben hat, ließ sich dadurch zeigen, daß Adrenalin das Übergewicht des Sympathikus unter Wegfall der X-Wirkung wiederherstellte und daß Ergotamin den Sympathikuseinfluß neuerdings soweit dämpfte, daß die Vaguswirkung wieder zum Vorschein kam.



Kurve 2c. Bei ↓ Adrenalin (1:1000) 0,04 ccm.



Kurve 2d. Der Effekt der X-Reizung nach Adrenalin. Linker X bei Rollenabstand 16, 12, 6. Bei ↓ 0,000 075 Ergotamin (Sandoz).



Kurve 2e. Effekt der X-Reizung nach Ergotamin. Linker X bei Rollenabstand 12, 16, 18 (Grenzwert).

Daß Adrenalin den Effekt der X-Reizung aufheben kann, wurde von Bessmerthny[1]) für den Hund angegeben, jedoch mit einer ganz anderen Deutung. In unserem Zusammenhang erscheint aber der Befund von erhöhter Bedeutung, indem er in deutlicher Weise das periphere Abhängigkeitsverhältnis von Vagus und Sympathikus in bezug auf ihre Ansprechbarkeit vor Augen führt. Ferner ergibt sich aus Versuch 32, dessen Fortsetzung wir im 3. Abschnitt bringen werden, daß ein Zusammenwirken von Physostigmin

1) Bessmerthny, Zeitschr. f. Biol. 1906, Bd. 47, S. 400.

und Ergotamin die Erregbarkeit des Vagus noch stärker erhöht als Physostigmin allein.

Wir sind in der Analyse der Ursachen über die fehlende Vaguswirkung so weit vorgedrungen, daß wir es wahrscheinlich machen konnten, daß bei Frühlingsfröschen bei gleichzeitiger Reizung des Vagus und Sympathikus der letztere so sehr die Überhand hat, daß er die Vaguswirkung verhindert. Einen vollen Einblick in die vorliegenden Verhältnisse werden wir erst gewinnen, bis wir die gleichen Versuche an Sommerfröschen wiederholt haben und bis wir eine getrennte Reizung von Vagus und Sympathikus ausgeführt haben[1]).

Bei der Annahme einer gesteigerten Sympathikuserregbarkeit in der wärmeren Jahreszeit wäre von vornherein zu erwarten gewesen, daß diese auch in einer Herzwirkung ihren Ausdruck finde. Dies ist aber keineswegs regelmäßig der Fall. Auch im Hochsommer erhält man, wie wir aus früheren Untersuchungen wissen, eine deutliche und anhaltende Sympathikuswirkung meistens erst nach Ausschaltung des Vagus durch Atropin. Dieser Umstand spricht ebenfalls zugunsten unserer Auffassung, daß die Erregbarkeit des Vagus im Sommer keineswegs aufgehoben, sondern nur gegenüber dem übererregbaren Sympathikus abgeschwächt ist.

Da wir aus der Giftanalyse wissen, daß der periphere Antagonismus von Vagus und Sympathikus ein wechselseitiger ist, so blieb noch zu untersuchen, welche Rolle der mitgereizte Vagus in dem Auftreten der Sympathikuswirkung spielt. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir die gleichen Voraussetzungen, die wir für den Vagus geltend gemacht haben, auch für den Sympathikus in Anwendung bringen. Wir müssen vorher daran erinnern, daß der Sympathikus eine längere Latenz als der Vagus hat, wodurch er in bezug auf seinen Herzeffekt ungünstiger gestellt ist als der Vagus.

Die Gegenwirkung des Vagus bei der Reizung macht sich dadurch geltend, daß die Sympathikuswirkung, wenn sie vorhanden ist, erst bei einem kleineren Rollenabstand zum Vorschein kommt, meist in Form der sogenannten positiven X-Nachwirkung (Heidenhain[2])). Wir haben auch Fälle beobachtet, in denen bei Rollenabstand 12 sich

1) Neuerdings ist von Skramlik[3]) für den Frosch eine Methode zur isolierten Reizung von Vagus und Sympathikus angegeben worden, die wir, da unsere Untersuchungen schon abgeschlossen waren, nicht mehr verwenden konnten.

2) Heidenhain, Pflügers Archiv 1882, Bd. 27, S. 383.

3) Skramlik, Zentralbl. f. Phys. 1920, Bd. 43, S. 349.

»reine« X-Wirkung (Stillstand) ergab, bei Rollenabstand 8 positive X-Nachwirkung und bei Rollenabstand 6 reine Akzeleranswirkung. Dies ist nicht etwa in dem Sinne zu deuten, als ob der Sympathikus weniger erregbar wäre als der Vagus, welche Angabe sich meistens in der Literatur findet, sondern so, daß erst bei dem genannten Rollenabstand die Sympathikusmiterregung stark genug war, um den X-Einfluß zu überwinden. Daß dem so ist, davon können wir uns überzeugen, wenn wir Atropin geben. Nunmehr spricht der Sympathikus bei einem viel größeren Rollenabstand an. Für quantitative Untersuchungen, wie sie durch den Rollenabstand gegeben sind, ist die Sympathikuswirkung beim Frosche weniger geeignet als die Vaguswirkung. Bei letzterer haben wir als sicheres Kriterium den Herzstillstand, bei dem noch der Vorteil gegeben ist, daß der Rollenabstand, bei dem er eintritt, und der Rollenabstand, bei dem sich eben Wirkung zeigt, sehr nahe liegt und lange Zeit konstant bleibt (vgl. Busquet a. a. O.). Skramlik (a. a. O.), der eine isolierte Reizung des Froschsympathikus durchgeführt hat, gibt sogar an, daß er bei einem größeren Rollenabstand anspreche als der Vagus. Schon bei Gaskell[1]) findet sich die Angabe, daß man von der Medulla oblongata aus länger dauernde Herzstillstände erzielt als bei Reizung des gemeinsamen X-Stammes.

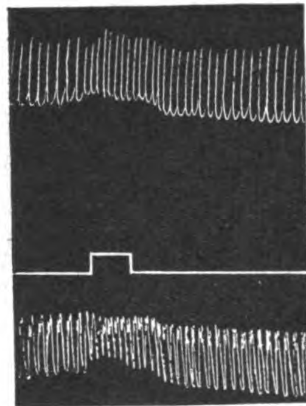
Wenn wir es früher wahrscheinlich gemacht haben, daß der Vagus zu keiner Jahreszeit unerregbar ist, sondern daß seine Unerregbarkeit eine nur scheinbare ist, so haben wir hier genügend Gründe angeführt, um es auch für den Sympathikus anzunehmen. Auch bei der »reinen« Vaguswirkung muß also der Sympathikus miterregt sein. Der Nachweis wäre dadurch zu führen, daß der Herzstillstand bei einem schwächeren Strom auftritt, wenn man vorher den Sympathikus durch Lähmung ausgeschaltet hat. Dies gelingt aber nur in seltenen Fällen, und auch dann ist der Erfolg nicht ergiebig, so daß beispielsweise ein Herz, daß bei Rollenabstand 10 Stillstand zeigte, nach Ergotamin bei Rollenabstand 12 stillsteht. Wir glauben, daß dieser Umstand sowie die Inkonstanz der Akzeleranswirkung beim Frosche überhaupt, dadurch gegeben ist, daß, wie erwähnt, der Sympathikus eine längere Latenz hat. So läßt sich erklären, warum man auch im Hochsommer nicht immer eine primäre Sympathikuswirkung erhält. Der Vagus wird eben immer früher erregt und hat schon seinen Einfluß geltend gemacht, bevor der Sympathikus seine Wirkung entfalten kann.

1) Gaskell, Journ. of phys. 1880, Bd. 7, S. 49.

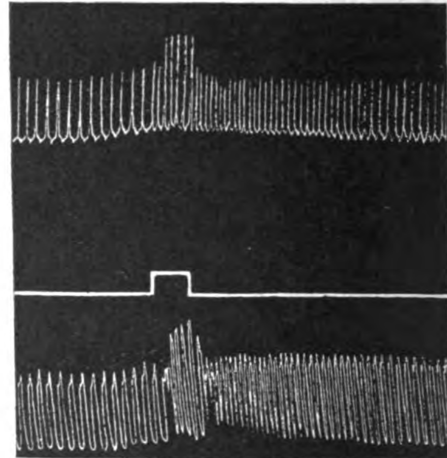
Manchmal erhält man in der wärmeren Jahreszeit als primäre Wirkung einen positiv chronotropen und inotropen Herzeffekt. Daß aber auch in diesem Falle der Vagus miterregt ist, können wir durch folgendes Kurvenbeispiel belegen:

Versuch 13, vom 9. III. 1921.

Rana temporaria, ♂. Kanüle distal von der Leber.



Kurve 3a. Linker X bei Rollenabstand 6.



Kurve 3b. Linker X bei Rollenabstand 6 nach 0,05 ccm Atropin (1:1000).

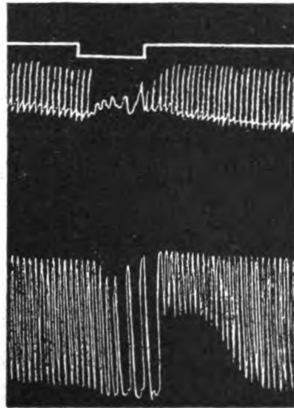
Die Sympathikuswirkung nach Atropin zeigt sich nicht nur in einer viel stärkeren positiv inotropen Wirkung, sondern auch in einem viel längeren Nachhalten der Akzeleration.

Es ist klar, daß das Atropin das Analogon zu unserem Ergotaminversuch ist. Wir haben noch in weiterer Analogie zu zeigen, daß sich durch Steigerung der Vagusansprechbarkeit eine Sympathikuswirkung aufheben läßt, wie umgekehrt eine Steigerung des Sympathikuseinflusses die X-Wirkung vereitelt (vgl. Kurve 2c und 2d und die Kurven im III. Abschnitt).

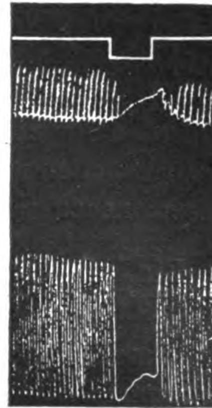
Diesen starken systolischen Effekt in Versuch 18 (Kurve 4a) als Ausdruck einer Sympathikuswirkung haben wir besonders bei Warmfröschen beobachtet. Er läßt sich, wie hier durch Physostigmin, auch durch Ergotamin aufheben. Es handelt sich um eine Eigentümlichkeit der gewärmten Frösche, da wir bei normalen Tieren ähnliches in dem Ausmaße nie beobachtet haben. Zugleich mußte es den Gedanken nahelegen, daß es sich hier um Einflüsse handelt, die die Herzmuskulatur selbst in einen solchen Zustand versetzt haben, daß sie auf den Sympathikusreiz besonders stark reagiert.

Versuch 18, vom 17. III. 1921.

Rana temporaria, ♂, Warmfrosch (10 Tage bei 22° C).



Kurve 4 a. Linker X bei Rollenabstand 8. Die Kontrakturstellung des Ventrikels unmittelbar nach der Vagusreizung ist auf den Sympathikuseinfluß zurückzuführen (sog. positive Vagusnachwirkung).



Kurve 4 b. Linker X bei Rollenabstand 8. Kurz vorher Darreichung von Physostigmin 0,1 ccm (1 : 100 000).

Als Resultat unserer Untersuchungen über das periphere Wechselspiel von Vagus und Sympathikus bei gleichzeitiger Reizung können wir demnach sagen: daß die Annahme sehr wahrscheinlich ist, daß zu allen Jahreszeiten immer beide Herznerven erregbar sind und erregt werden und daß demnach das Mechanogramm des Herzens die Resultante aus der Reizung beider Nerven ist. Erst künstliche Störungen im Gleichgewichtszustande beider Nerven gewähren einen Einblick über die Beteiligung beider Nerven an dem Zustandekommen des Herzeffektes. Das Mechanogramm allein genügt zu dieser Analyse nicht. Diese Störungen im Gleichgewichtszustande, wie wir sie in unseren Versuchen durchgeführt haben, zeigen in Übereinstimmung mit Kolm und Pick (a. a. O.), daß ein strenges Abhängigkeitsverhältnis auch in der elektrischen Ansprechbarkeit der Nerven besteht, das nicht nur von dem Zustande des Erfolgsnerven, sondern im gleichen Maße von der Miterregung des latent bleibenden Nerven abhängig ist, daß demnach ein peripherer Regulationsmechanismus besteht. Diese Autoren fanden für Gifte, daß eine Erregbarkeitssteigerung des einen Systems eine Herabsetzung der Erregbarkeit des anderen Systems bedingt.

Wir glauben diesen Abschnitt nicht abschließen zu können, ohne den interessanten Befund zu erwähnen, den O. Loewi[1]) jüngst in

1) O. Loewi, Pflügers Archiv 1921, Bd. 189, S. 239.

einer ersten Mitteilung angegeben hat. Er fand, daß die Speisungsflüssigkeit eines Herzens (Kröte), dessen Vagus längere Zeit elektrisch gereizt wurde, an einem anderen Herzen X-Wirkung hervorruft und umgekehrt, daß der Inhalt eines Herzens (Kröte), dessen Sympathikus nach Atropinausschaltung des Vagus längere Zeit gereizt wurde, in ein anderes Herz gebracht, Sympathikuswirkung hervorruft. Es handelt sich demnach um spezifische Substanzen, welche während der Nervenreizung abgespalten werden. Unsere Befunde lassen sich zwanglos nach diesem neuen Gesichtspunkt analysieren.

II. Der Einfluß der Ionenzusammensetzung der Ringerlösung auf die Vagus- und Sympathikuswirkung.

Wir kamen in dem vorigen Abschnitt zu dem Schlusse, daß das Mechanogramm bei der Reizung des X-Stammes durch Erregung beider in ihm verlaufenden Nerven zustande kommt und daß es in seinem Aussehen, d. h. ob es mehr im Sinne des Vagus oder Sympathikus verläuft, von der eben vorhandenen Ansprechbarkeit beider Nerven abhängig ist. Die Ansprechbarkeit wiederum ist in dem jeweiligen Gleichgewichtszustande der Nerven begründet.

Dieser Herzeffekt aber, den wir als den sichtbaren Ausdruck der Nervenreizung analysieren, kann in seiner Erscheinungsform noch durch Einflüsse mitbestimmt werden, die das Erfolgsorgan, den Herzmuskel, selbst betreffen. Wir haben dies schon im Anschluß an Kurve 4a angedeutet. Wir hatten uns ferner zu zeigen bemüht, daß im Falle der Unerregbarkeit des Froschvagus eine verstärkte Sympathikusansprechbarkeit besteht und haben es bisher offen gelassen, wie diese zustande kommt. Aus den Untersuchungen von Howell[1]), von Fröhlich und Pick[2]) sowie von Kolm und Pick[3]) wissen wir, daß durch einen Überschuß an Kalk der Froschventrikel für den Sympathikusreiz sensibilisiert wird und daß durch Kali im Überschuß das Herz für den Vagusreiz empfindlicher gemacht wird. Man mußte daher daran denken, ob nicht die stärkere Ansprechbarkeit des Sympathikus im Sommer unterstützt werde durch eine Sensibilisierung des Herzens für den Akzeleransreiz. In diesem Falle hätte dann der Vagus gewissermaßen keinen Angriffspunkt am Herzen, ähnlich wie in den Versuchen von Kolm und Pick[4]) vaguserregende Mittel bei Calciumüberschuß auf den Sympathikus wirken. Nun ersehen wir aus

1) Howell, Amer. Journ. of Phys. 1905—06, Bd. 15, S. 280.
2) Fröhlich und Pick, Zentralbl. f. Phys. 1918, Bd. 33, S. 225.
3) Kolm und Pick, Pflügers Archiv 1921, Bd. 189, S. 137.
4) Dieselben, Ebenda 1921, Bd. 190, S. 108.

einer Mitteilung von de Boer[1]) nach Analysen, die de Waard mit seiner neuen Methode ausgeführt hat, daß im Blute der Sommerfrösche zweimal soviel Kalk enthalten ist als im Blute der Winterfrösche. Wir mußten daher untersuchen:

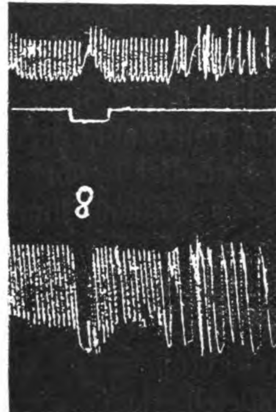
1. Wie wird eine bestehende Vaguswirkung durch Änderung des $CaCl_2$-Gehaltes der Ringerlösung beeinflußt?

2. Wird eine latente X-Wirkung durch Änderung des Ca-Gehaltes manifest?

Eine manifeste X-Wirkung wird durch einen Überschuß von Ca nicht aufgehoben. Es ändert sich auch der Rollenabstand, bei dem Herzstillstand eintritt, nicht, ob man nun den Kalküberschuß akut oder bei Dauerdurchströmung auf das Herz einwirken läßt. Selbst wenn man das Herz mit kalifreiem Ringer durchströmt, kann man noch deutlich X-Stillstand erzielen.

Versuch 3, vom 1. III. 1921.

Rana temporaria, ♂. Durchströmung mit KCl-freiem Ringer.



Kurve 5. Reizung bei Rollenabstand 8.

Es zeigt sich, daß das Herz auf der Höhe der Kalkwirkung auf X-Reizung diastolischen Stillstand zeigt. Beim Säugetier hingegen wird, wie Kraus[2]) unlängst gezeigt hat, die herzhemmende X-Wirkung durch Überschuß an Kalk aufgehoben. Auch Howell (a. a. O.) findet am Froschherzen bei kalifreier Durchströmung den Vagus in der Mehrzahl der Fälle wirksam.

Andererseits haben wir es zu wiederholten Malen versucht, eine fehlende X-Wirkung durch einen relativen Kaliüberschuß, bzw. Kalk-

1) S. de Boer, Arch. néerl. phys. II./3, p. 352.

2) F. Kraus. Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 8, S. 201.

mangel wieder effektiv zu machen, ohne daß uns dies jemals gelungen wäre, während es mit Ergotamin möglich war.

Aus unseren Versuchen ergibt sich also, daß eine Anderung des Ca-Gehaltes der Ringerlösung, bzw. die Vermehrung des Kalkgehaltes im Blute der Sommerfrösche nicht die Ursache für die fehlende X-Wirkung abgeben kann, denn selbst maximale Kalkung verhindert den X-Stillstand nicht und relativer Kalkmangel, bzw. Kaliüberschuß ruft eine fehlende Vaguswirkung nicht hervor (vgl. O. Loewi[1])).

Zusammenfassend läßt sich sagen: Eine Sensibilisierung des Herzens für den Akzeleransreiz durch ein Plus an Kalk, wie er in dem Blute der Sommerfrösche vorhanden ist, gibt nicht die Ursache für die fehlende X-Wirkung im Sommer ab.

Wir haben noch eine Reihe von Beobachtungen, die in dieses Kapitel fallen, verzeichnet. Sie gehören aber nicht unmittelbar zu der in Rede stehenden Frage. Man kann sagen, daß keine besondere Änderung der Vagus- oder Sympathikuswirkung auftritt, wenn man die verschiedensten Elektrolytkombinationen teils bei Dauerdurchströmung, teils akut in das Herz gebracht, verwendet. Vielleicht unterstützt Kali im Überschuß etwas die X-Wirkung. Ein fast vollständiger X-Stillstand kann vollständig werden, oder die Stillstände werden etwas länger. Es sind dies Beobachtungen, welche durch die diastolische Herzwirkung des Kalium hinreichend erklärt werden. Andererseits weisen Kolm und Pick[2]) nach, daß das Kali auf die reizerzeugenden Zentren im Oberherzen einen erregenden Einfluß ausübt. Dieser müßte der X-Reizung sogar entgegenwirken. Eher läßt sich noch behaupten, daß Kalküberschuß eine bestehende Sympathikuswirkung verstärkt. Vielleicht liegen unsere geringen Resultate an der Versuchsanordnung, die wir gewählt haben, denn man kann sich sehr gut vorstellen, daß die Ionen eine ganz andere Wirkung entfalten, wenn sie plötzlich in der Gegend der Reizbildungszentren abgespalten werden, dort, wo ja auch der Nervenreiz angreift. Es wurde von Howell und Duke[3]) angenommen, daß die X-Wirkung nichts anderes als eine Kaliwirkung sei, denn sie beobachteten, daß während der Vagusreizung Kalium im vermehrten Maße aus dem Säugetierherzen ausgeschwemmt werde. Schon dieser Befund und andere

1) O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 349, Anmerk.
2) Kolm und Pick, Pflügers Archiv 1920, Bd. 185, S. 235.
3) Howell und Duke, Amer. Journ. of phys. 1908, Bd. 21, S. 51.

Beobachtungen (Busquet und Pachon[1]), Böhm[2]), Arima[3]), Loewi[4]) u. a.) können dafür verwertet werden, daß es bei der elektrischen Nervenreizung hauptsächlich auf den Bestand des Herzens an K und Ca in festgebundener Form ankommt, die es wie jedes andere Organ festzuhalten imstande ist.

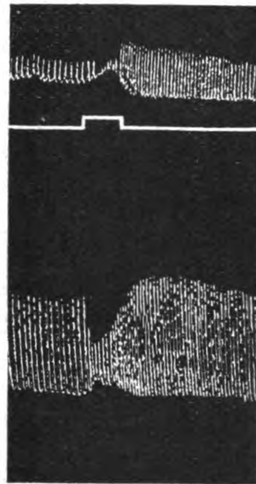
III. Der Einfluß von Schilddrüsensubstanzen auf den Herznervenapparat.

Wir sind bisher die Antwort darauf schuldig geblieben, wie die verstärkte Sympathikusansprechbarkeit in der wärmeren Jahreszeit zustande kommt. Einige Beobachtungen führten uns dazu, an innersekretorische Vorgänge zu denken.

Die Wirkungsbilder, welche man bei Fröschen, nachdem sie kurze Zeit aus dem Winterschlaf erwacht sind, erhält, sind die einer »reinen« X-Wirkung. Nähern sich die Tiere im Aquarium der Zeit der Paarung[5]), so erhält man zunehmend Wirkungsbilder, welche die sogenannte

Versuch 5, vom 5. III. 1921.

Rana temporaria, ♂.



Kurve 6. Linker X bei Rollenabstand 8. Positive X-Nachwirkung (vgl. Kurve 4a).

1) Busquet und Pachon, Journ. de physiol. et path. gén. 1909, Bd. 11, S. 807, 851, 1025.

2) Böhm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 75, S. 230.

3) Arima, Pflügers Archiv 1914, Bd. 157, S. 531.

4) O. Loewi, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1918, Bd. 82, S. 131.

5) Das erste Umklammerungspaar beobachteten wir am 7. III., das letzte am 29. III.

positive X-Nachwirkung, also den Einfluß einer gesteigerten Sympathikusansprechbarkeit aufweisen. Oder man kann selbst bei den kleinsten Rollenabständen nur negativ inotrope Wirkung, oft am Vorhof allein, aber keinen Herzstillstand erzielen.

Bald nach dem Fortpflanzungsgeschäft treten dann die Verhältnisse ein, wie wir sie in dem I. Abschnitt beschrieben haben. Der Vagus wird in der überwiegenden Anzahl der Fälle während der Durchströmung des Herzens mit Ringerlösung unerregbar gefunden.

Nun war es immer wieder von neuem auffallend, daß ein Teil der am gleichen Tage untersuchten Frösche fehlende oder geringe X-Wirkung ein anderer Teil positive X-Nachwirkung zeigte, während die Umklammerungsfrösche, sowohl Männchen als Weibchen, »reine« X-Wirkung aufwiesen. Wir haben zu wiederholten Malen Frösche aus der Umklammerung gelöst und immer lange Stillstände auf X-Reizung erhalten (vgl. Kurve 9a, 10a, 11).

Dieser in relativ kurzer Zeit sich vollziehende Übergang der reinen X-Wirkung in eine fehlende X-Wirkung, vor allem aber der Umstand, daß die Änderung der X-Erregbarkeit in so innigem Zusammenhange mit den Geschlechtsfunktionen zu stehen schien, war uns auffallend. Weiterhin war bemerkenswert, daß die X-Wirkung gerade zu einer Zeit, wo die aus dem Winterschlaf erwachten Tiere sich zu einer erhöhten Tätigkeit anschicken, verschwand. L. Adler[1]) hat nun durch histologische und experimentelle Untersuchungen nachgewiesen, daß bei winterschlafenden Tieren die Thyreoidea sich in einem atrophischen Zustande befindet, während sie zur Zeit des Erwachens der Tiere von neuem ihre Funktion aufnimmt. Diese Beobachtungen führten uns dazu, die Extrakte einiger innersekretorischen Organe, vor allem die der Schilddrüse, auf das Froschherz einwirken zu lassen.

Es ergab sich, daß Extrakte von verschiedenen Thyreoideapräparaten (Parke-Davis, Richter, Knoll) imstande sind, die herzhemmende Wirkung des Vagus aufzuheben. Die nähere Analyse zeigte, daß der Angriffspunkt dieser Extrakte die Sympathikusendigungen betreffe, denn wir fanden bei Reizung des X-Stammes, nachdem Schilddrüsensubstanzen eingewirkt hatten, am Herzen eine mehr oder weniger deutliche Sympathikuswirkung und ermittelten einen Antagonismus gegenüber dem Ergotamin. Daß es sich nicht um eine Lähmung des Vagus durch unspezifische Einflüsse handelt, konnten wir dadurch nachweisen, daß der Sympathikuseffekt am Herzen nach

1) L. Adler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 159.

Ausschaltung des Vagus noch stärker wurde. Der Mechanismus der Aufhebung der X-Wirkung durch Thyreoideasubstanzen wäre demnach so zu erklären, daß durch die gesteigerte Sympathikusansprechbarkeit die Vaguswirkung vereitelt wird. Daß man aus solchen Befunden auf einen peripheren Regulationsmechanismus, in bezug auf die Ansprechbarkeit der beiden Herznerven, schließen muß, haben wir schon gezeigt (vgl. S. 141).

Auch hier wird es notwendig sein, durch weitere Experimente vollständige Klarheit zu schaffen. Es fehlt uns einmal als Verbindungsglied die Thyreoideaexstirpation, die wir bei Sommerfröschen anzuführen gedenken, ferner sind wir uns bewußt, daß in den Extrakten, mit denen wir gearbeitet haben, allerlei unbekannte Substanzen enthalten sein können, die eine unspezifische Wirkung zu entfalten imstande sind. Wir hätten demnach noch den Nachweis zu bringen, daß die Aufhebung der Vaguswirkung auf die für die Schilddrüse spezifischen Stoffe zurückzuführen sei. Solche Untersuchungen sind im Gange.

Was wir aber schon jetzt zugunsten einer spezifischen Wirkung anführen können, ist folgendes: In der Literatur konnten wir bisher eine Arbeit, welche sich mit der Einwirkung von Schilddrüsensubstanzen auf den Nervenapparat des Froschherzens beschäftigte, nicht auffinden. Um so zahlreicher und zum Teil auch widersprechend sind die Resultate, welche man am Warmblüterherzen gewonnen hat.

Es ist noch nicht vollständig geklärt, ob und in welcher Weise die Thyreoideasubstanzen auf das parasympathische System einwirken. Ihre Wirkung aber auf das sympathische System ist schon durch zahlreiche Arbeiten erwiesen. Sie äußert sich vor allem in einer Sensibilisierung für Adrenalin, d. h. in einer Erregbarkeitssteigerung des sympathischen Systems, wie es Asher[1]) und seine Schule immer wieder betont (Lit. bei C. G. Santesson[2])).

Eiger[3]) am Berner phys. Institut hat nachweisen können, daß Adrenalindosen, welche am Läwen-Trendelenburgschen Präparat unwirksam waren, zusammen mit Schilddrüsensubstanzen, die an sich die Gefäßweite nicht beeinflußten, Vasokonstriktion ergaben. Er hat ferner Tatsachen dafür bringen können, daß es sich um eine spezifische Wirkung der Schilddrüsenstoffe handelt. Wir sind in einigen Versuchen zu den gleichen Resultaten gelangt und es zeigten die gleichen Extrakte, welche am Gefäßapparat des Frosches eine Sen-

1) L. Asher, Therap. Halbmonatshefte 1920, Jg. 34, Hft. 8, S. 222.
2) C. G. Santesson, Skand. Arch. f. Physiol. 1919, Bd. 37, S. 187.
3) Eiger, Zeitschr. f. Biol. 1917, Bd. 67 (49), S. 253, 265.

sibilisierung für Adrenalin bewirkten, auch die oben beschriebene Aufhebung der X-Wirkung. Wir verwendeten:

1. Tabletten von Parke-Davis (1% Thyroprotein nach Dr. Beebe);

2. Tabletten von Richter (1 Tablette = 0,5 g frische Schilddrüse), die sich an einem myxödematösen Kinde als wirksam erwiesen hatten;

3. Thyraden Knoll (1 Tablette = 0,3 g frische Schilddrüse);

4. Pulv. subtilissimus thyreoideae Richter;

5. Pulv. subtilissimus thyreoideae Parke-Davis.

Die Thyreoideapulver sowie die feinverpulverten Tabletten wurden 1 Stunde mit Ringerscher Lösung extrahiert und dann filtriert. Es resultiert dann eine klare, leicht opaleszente Flüssigkeit. Alle diese Präparate erwiesen sich als wirksam.

Die Präparate zeigten in den von uns verwendeten Dosen keine besondere Herzwirkung, manchmal etwas negativ chronotrope Wirkung (vgl. Asher und Flack[1]) Richardson[2]), die auch am Säugetierherzen keine besondere Wirkung fanden). Je nach den angewandten Präparaten und je nach der Dosis, aber auch bei verschiedenen Froschherzen etwas verschieden, kehrt die X-Erregbarkeit 10 Minuten bis 1/2 Stunde nach der Thyreoideagabe wieder zurück, so daß man verschiedene Präparate an dem gleichen Herzen untersuchen und in ihrer Wirkung miteinander vergleichen kann.

Ferner haben wir uns bemüht, den Synergismus von Adrenalin und Thyreoidea auch am Froschherzen nachzuweisen. Wir haben dazu die von C. Amsler[3]) beschriebene inverse Adrenalinwirkung benützt. Wenn man an einem Froschherzen durch große Dosen von Ergotamin den Sympathikus lähmt und nunmehr Adrenalin einwirken läßt, so erhält man eine negativ ino- und chronotrope Wirkung. Es gelingt mit Thyreoideasubstanzen diese negativ chronotrope und inotrope Wirkung aufzuheben. Den gleichen Effekt erzielt man bekanntlich auch mit Atropin, aber dann hat eine nachfolgende Adrenalindosis keine Herznervenwirkung mehr, während nach Thyreoidea Adrenalin unter diesen Umständen wieder seine normale sympathische Herzwirkung entfaltet. Ja man kann direkt beobachten, wie eine inverse Adrenalinwirkung sofort nach der Thyreoideazufuhr in eine positive umschlägt. Haben diese Versuche einen Antagonismus zu dem sympathisch lähmenden Ergotamin ergeben, so läßt sich dieser auch noch auf andere Weise zeigen. Wenn Ergotamin den Sympathikus des Froschherzens voll-

1) Asher und Flack, Zeitschr. f. Biol. 1910, Bd. 55, S. 83.
2) Richardson, Ebenda 1916, Bd. 67 (49), S. 57.
3) C. Amsler, Pflügers Archiv 1920, Bd. 185, S. 86.

ständig gelähmt hat, wovon man sich am besten durch das Auftreten der inversen Adrenalinwirkung überzeugt, so kann man dennoch mit einer nachfolgenden Thyreoideagabe eine bestehende Vaguswirkung aufheben. Nachdem die fehlende Vaguswirkung während der Einwirkung der Tyreoideasubstanzen, wie schon erwähnt, durch eine gesteigerte Sympathikusansprechbarkeit zustande kommt, so muß man schließen, daß die Thyreoideasubstanzen die lähmende Wirkung des Ergotamins sofort aufheben können. Dies ist um so bemerkenswerter, als Ergotamin (Sandoz) ähnlich dem Atropin die Lähmung der Nervenendigungen sonst ziemlich lange aufrecht erhält. Ist andererseits das Herz mit Thyreoidea vorbehandelt, so gelingt es oft mit den größten Dosen von Ergotamin nur schwer, den Sympathikus vollständig zu lähmen. Übrigens scheinen auch die Froschherzen nach Art und Jahreszeit gegen Ergotamin verschieden empfindlich zu sein.

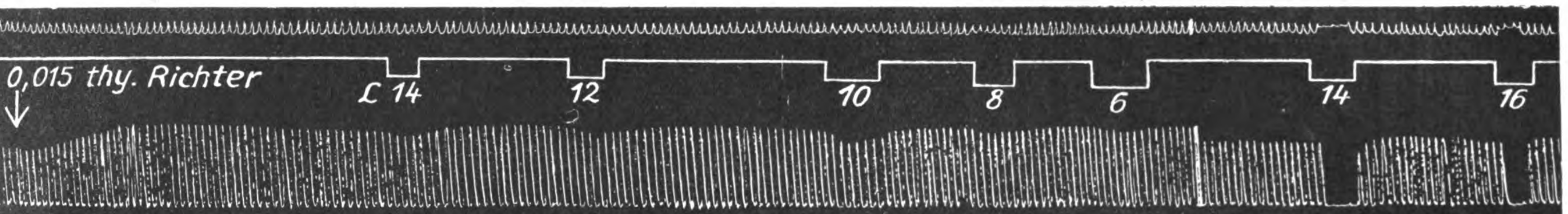
Es seien zu dem eben Gesagten folgende Kurven mitgeteilt: Wir bringen zunächst die Fortsetung von Versuch 32 und verweisen auf Kurve 2e, aus der hervorgeht, daß der Herzstillstand noch bei Rollenabstand 18 erfolgt ist. Zugleich erinnern wir daran, daß diesem Herzen schon Ergotamin zugeführt wurde.

Es zeigt sich in Kurve 7a das Ausbleiben der X-Wirkung nach der Thyreoideagabe und ihre Restitution, nachdem 15 Minuten lang Ringerlösung durch das Herz geströmt ist. Zugleich erwies sich die Thyreoideazufuhr unmittelbar nach Ergotamin (0,000075 g), einer Dosis, die zur Lähmung des Sympathikus geführt hat (vgl. Kurve 2d, e), als wirksam. Es wurde noch einmal die gleiche Dose Schilddrüsenextrakt mit dem gleichen Erfolge des Wegfalles der Vaguswirkung gegeben, nunmehr wurde aber noch dem Herzen Atropin hinzugefügt.

Nach Atropin kommt in Kurve 7b eine starke Sympathikuswirkung zum Vorschein, ein Beweis, daß der Vagus miterregt wurde, bzw. daß es sich bei der fehlenden Vaguswirkung nach Thyreoidea nicht um eine Lähmung des Vagus gehandelt hat, denn sonst hätte man schon in Kurve 7a die Sympathikuswirkung wahrnehmen müssen.

In diesem Versuche war der Einfluß des Sympathikus nach der Thyreoideagabe am Mechanogramm nicht sehr deutlich zu sehen. Wir haben schon im I. Abschnitt unsere Anschauungen darüber entwickelt, warum man auch im Sommer meist spontan keine deutliche Sympathikuswirkung bekommt. Führt man aber den Thyreoideaversuch an einem Herzen aus, das an und für sich die Tendenz hat, auf den Sympathikusreiz anzusprechen, so bekommt man nach der Thyreoideagabe leichter eine starke Sympathikuswirkung. Im Versuch 18 (vgl. Kurve 4a) waren solche Bedingungen gegeben.

Versuch 32, vom 25. III. 1921 (Fortsetzung).



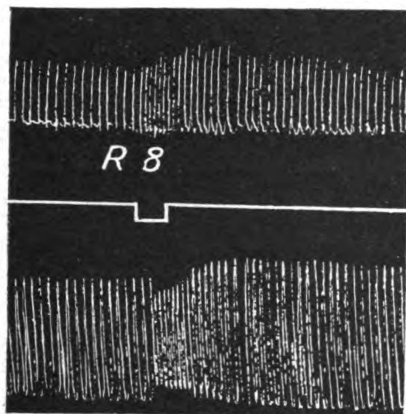
Kurve 7a. Bei ↓ 0,3 ccm des Extraktes (1 : 10) von Richterschen Tabletten. Linker X bei Rollenabstand 14, 12, 10, 8, 6. 15 Minuten Durchströmung mit Normalringer. Linker X bei Rollenabstand 14, 16 (Grenzwert).



Kurve 7b. Linker X bei Rollenabstand 6 nach Atropin.

Es wurde in Kurve 8a vor der Reizung Extrakt. thyr. Richter 0,06 ccm gegeben. Im weiteren Verlaufe des Versuches wurde es versucht, mit Ergotamin die Sympathikuswirkung wieder aufzuheben. Selbst bei einer Dosis, die schon die Inotropie des Herzens schädigte, gelang dies nicht, wie Kurve 8b zeigt.

Versuch 18, vom 17. III. 1921 (Fortsetzung).

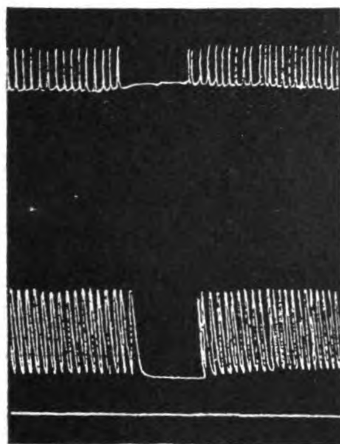


Kurve 8a. Der Effekt des rechten X bei Rollenabstand 8 nach Thyreoidea (vgl. den Stand der Dinge in Kurve 4b).

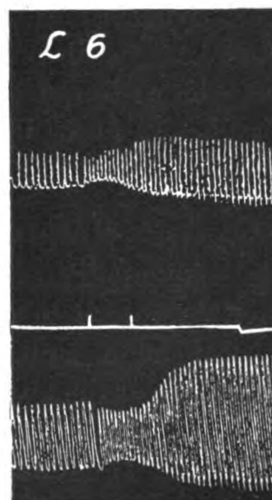


Kurve 8b. Nach Ergotamin 2 × 0,00 005 g. Effekt des rechten X bei Rollenabstand 8.

Versuch 16, vom 15. III. 1921.
Rana temporaria, ♂ (aus der Umklammerung gelöst).



Kurve 9a. Linker X bei Rollenabstand 6.

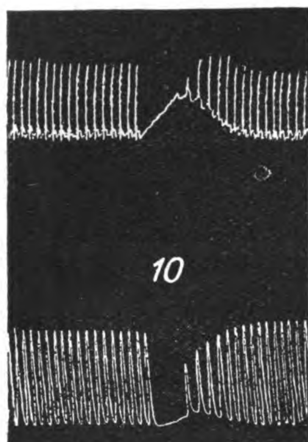


Kurve 9b. Linker X bei Rollenabstand 6. Nach 0,1 ccm Thyraden Knoll (1:10). Kurve um eine Zeile tiefer gerückt.

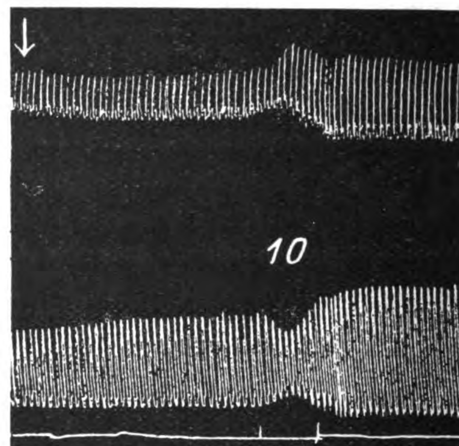
Es zeigt sich in den Versuchen 16, 17 und 25, daß Extrakte von Thyreoideapräparaten verschiedener Herkunft imstande sind, die ursprüngliche X-Wirkung aufzuheben. In Versuch 16, 17, 18 ruft die elektrische Reizung nach Thyreoidea eine starke Sympathikuswirkung hervor.

Versuch 17, vom 16. III. 1921.

Rana temporaria, ♀ (aus der Umklammerung gelöst).



Kurve 10a. Rechter X bei ⁑ Rollenabstand 10.



Kurve 10b. Bei ↓ 0,1 ccm Thyreoprotein 1 ‰ nach Dr. Beebe (Parke-Davis). Rechter X bei Rollenabstand 10.

Als Beispiel für den Antagonismus gegenüber dem Ergotamin, bvw. dem Synergismus der Thyreoideasubstanzen mit Adrenalin, sei Versuch 30 mitgeteilt.

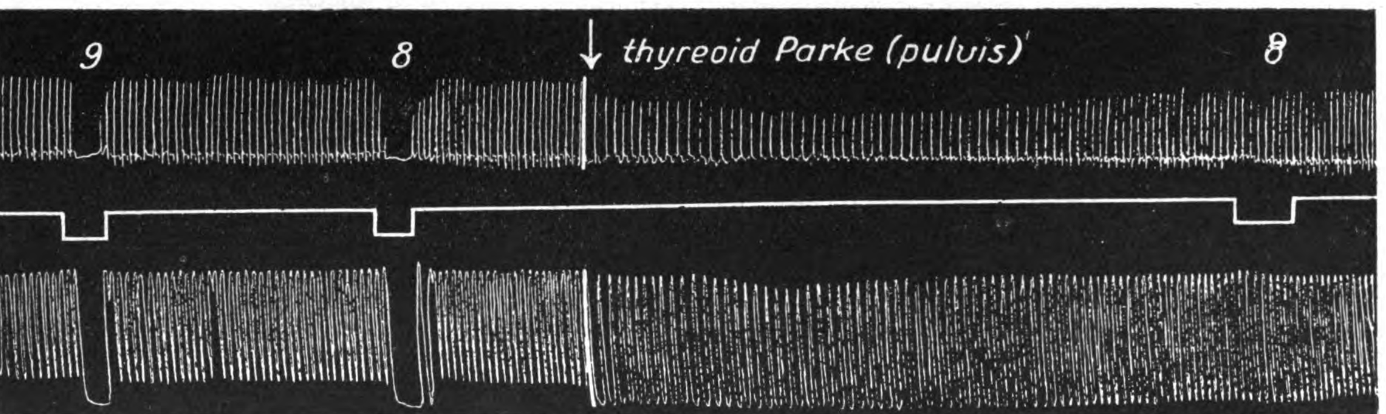
Aus dieser Kurve geht hervor, daß Thyreoideasubstanzen imstande sind, die durch Lähmung des Sympathikus hervorgerufene inverse Adrenalinwirkung aufzuheben.

Besprechung der Ergebnisse.

Die bekannte Tatsache, daß der Herzvagus beim Frosch in der wärmeren Jahreszeit in der Mehrzahl der Fälle unerregbar gefunden wird, wurde näher untersucht. Diese Erscheinung wurde von dem Gesichtspunkte aus analysiert, daß der gemeinsame Verlauf und damit die gleichzeitige Reizung von Vagus und Sympathikus beim Frosch für das Zustandekommen aber auch für die Analyse des Herzeffektes von der größten Bedeutung ist. Es ergab sich: daß Vagus und Sympathikus nicht nur zu allen Jahreszeiten erregbar sind, sondern auch bei jeder Reizung des gemeinsamen Nervenstammes erregt werden, daß das

Versuch 25, vom 22. III. 1921.

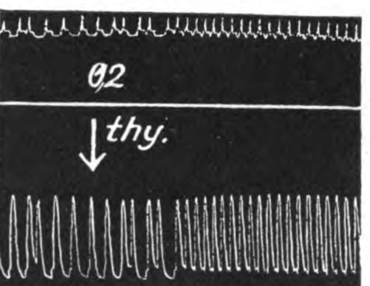
Rana temporaria, ♂ (aus der Umklammerung gelöst).



Kurve 11. Rechter X bei Rollenabstand 9,8. Bei ↓ 0,1 ccm pulv. thyr. Parke-Davis (1:100). Rechter X bei Rollenabstand 8.

Versuch 30, vom 24. III. 1921.

Rana temporaria, ♂. Es wurde dem Herzen zuerst Ergotamin (0,000075 g) und dann Adrenalin (0,00005 g) zugeführt. Auf der Höhe der negativ chrono- und inotropen Adrenalinwirkung wurde Thyreoideasubstanz zugeführt.



Kurve 12. Inverse Adrenalinwirkung nach Ergotamin. Bei ↓ 0,2 ccm pulv. thyr. Richter (1:100).

Mechanogramm die Resultante aus der Erregung beider Nerven ist.

Wenn wir uns fragen, wieso wir dann zu verschiedenen Jahreszeiten so verschiedene Herzwirkungen erhalten, so liegen zwei Möglichkeiten vor: Entweder das Herz ist zu verschiedenen Jahreszeiten verschieden empfindlich für den fördernden oder hemmenden Nervenimpuls oder diese beiden Nervenimpulse sind zu verschiedenen Jahreszeiten verschieden stark. Beide Möglichkeiten wurden untersucht. Es konnte zwischen Vagus und Sympathikus ein peripherer Regulationsmechanismus nachgewiesen werden, derart, daß wie im Zentralnervensystem eine Steigerung der Erregbarkeit des einen Systems die Erregbarkeit des anderen Systems herabsetzt und umgekehrt. Es besteht demnach ein strenges Abhängigkeitsverhältnis zwischen Vagus und Sympathikus in bezug auf ihre elektrische Ansprechbarkeit, die in ihrem jeweiligen Erregungszustand begründet ist.

Dieses Wechselspiel von Vagus und Sympathikus und ihre Beteiligung an dem jeweiligen Herzeffekt konnte durch Störungen in dem eben vorhandenen Gleichgewichtszustande beider Nerven nachgewiesen werden.

Es ergab sich, daß bei Frühlingsfröschen, die zur Untersuchung gelangten:

1. Eine fehlende Vaguswirkung läßt sich wieder hervorrufen, bzw. eine vorhandene Sympathikuswirkung aufheben:

a) durch Ergotamin,

b) durch Physostigmin.

2. Eine fehlende Sympathikuswirkung läßt sich wieder hervorrufen, bzw. eine vorhandene Vaguswirkung unterdrücken:

a) durch Atropin,

b) durch Adrenalin,

c) durch Thyreoideasubstanzen.

In bezug auf die zweite Möglichkeit, welche wir für das verschiedene Aussehen des Herzeffektes bei Reizung des Herznervenstammes zu verschiedenen Jahreszeiten herangezogen haben, nämlich daß es Einflüsse sind, welche das Herz selbst als Erfolgsorgan betreffen, haben wir die Änderung der Ionenzusammensetzung der Ringerlösung untersucht. Es kommt ihr, nach unseren Versuchen wenigstens, eine merkliche Bedeutung in dieser Hinsicht nicht zu. Dies schließt aber nicht aus, daß der jeweilige Kalium- oder Calciumgehalt der Herzmuskulatur selbst eine Änderung in der Ansprechbarkeit des Herzens durch die Herznerven hervorrufen kann.

Es wurde ferner nachgewiesen, daß im Falle einer fehlenden Vaguswirksamkeit, einer scheinbaren Unerregbarkeit dieses Nerven, wie man sie in der wärmeren Jahreszeit vorfindet, eine verstärkte Sympathikusansprechbarkeit besteht, wobei jedoch die längere Latenz der Sympathikusherzwirkung berücksichtigt werden muß.

Durch die Beobachtung der Wirkungsbilder bei der Vagusreizung, welche man zur Zeit der Paarung der Frösche beobachtet, wurden wir dazu geführt an innersekretorische Vorgänge zu denken und die Einwirkung der Schilddrüsensubstanzen auf die Herznervenerregbarkeit zu untersuchen.

3. Es ergab sich, daß Extrakte von Schilddrüsenpräparaten verschiedener Herkunft imstande sind eine bestehende Vaguswirkung aufzuheben. Die nähere Analyse zeigte, daß die Schilddrüsensubstanzen auf die sympathischen Nervenendigungen des Froschherzens erregbarkeitssteigernd einwirken, denn:

a) sie zeigen an sich keine Herzwirkung,

b) Reizung des Herznervenstammes bewirkt nach Thyreoidea einen Sympathikuseffekt am Herzen,

c) es besteht ein wechselseitiger Antagonismus zu dem sympathisch lähmenden Ergotamin,

d) es besteht ein Synergismus mit dem sympathisch fördernden Adrenalin.

4. Unsere derzeitige Vorstellung geht dahin, daß die in der wärmeren Jahreszeit fehlende Vaguswirkung, bzw. die verstärkte Tendenz des Herzens auf den Sympathikusreiz anzusprechen, mit der Funktion der Thyreoidea in einem Zusammenhang steht: derart vielleicht, daß die während des Winterschlafes eingetretene Involution der Schilddrüse sich zur Zeit der Paarung, die für jedes Tier eine vita maior bedeutet, wieder ausgleicht und daß die Thyreoidea zu dieser Zeit wieder ihre normale Funktionshöhe erlangt. Wenn sich zeigen läßt, daß eine Thyreoideaexstirpation beim Sommerfrosch eine Vaguserregbarkeit, wie sie beim Winterfrosch vorhanden ist, hervorruft, so wäre die Kette unserer Beweisführung geschlossen.

Nachtrag bei der Korrektur.

An Eskulenten, welche Ende Juli untersucht wurden, gelang es nicht mit Ergotamin die fehlende Vaguswirkung wieder herzustellen.

VIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Weitere Erfahrungen über Digitalis[1].

Von

Priv.-Doz. Dr. **G. Joachimoglu**,

Assistent am Institut.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

A. Über die Haltbarkeit der Digitalistinkturen.

Die Untersuchungen von Augustin[2]) haben gezeigt, daß sorgfältig getrocknete Digitalisblätter noch nach 5—6 Jahren wirksam sind. Digitalisblätter aus den Jahren 1913/1914 zeigten noch im Jahre 1919 eine starke Wirksamkeit. 1 g dieser Digitalisblätter entsprachen 2000 F. D., ein Wert, den man nicht so häufig findet. Die Vorschrift des D. A. B. 5. Digitalisblätter nicht über 1 Jahr aufzubewahren, erweist sich als nicht zutreffend. Die Trocknung der Blätter müßte allerdings in der Weise vorgenommen werden, daß sie nach dem Abpflücken schnell auf 60° erhitzt werden, bei dieser Temperatur 1 Stunde lang verbleiben und dann an einem luftigen, sonnenfreien Orte nachgetrocknet werden. Die lufttrocknen Blätter können dann einige Wochen lang im Exsikkator nachgetrocknet werden. Wir hatten früher[3]) derartig getrocknete Blätter, die uns Herr Geheimrat Thoms

---

1) Vgl. A. Heffter, Zur Wertbestimmung der Digitalisdroge. Berlin. Klin. Wochenschr. 1917, Nr. 28. — G. Joachimoglu, Zur pharmakologischen Wertbestimmung von Strophanthus- und Digitalistinkturen verschiedener Herkunft. Berichte d. Dtsch. Pharmazeutischen Ges. 1919, 19. Jg., S. 170. — Derselbe, Die pharmakologische Auswertung der Digitalisblätter. Berl. Klin. Wochenschr. 1919, Nr. 51, S. 1212. — Derselbe, Über den Wirkungswert von Digitalisblättern der ein- und zweijährigen Pflanze. Archiv d. Pharmazie 1920, Bd. 258, Heft 1. — Derselbe, Zur Methodik der Wertbestimmung der Digitalisblätter. Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 307.

2) Ber. d. Dtsch. Pharmazeut. Gesellsch. 1920, S. 278.

3) Archiv d. Pharmazie 1920, Bd. 258, S. 33.

zur Verfügung gestellt hatte, untersucht und gefunden, daß sie nach einem Jahre an Wirksamkeit nicht verloren hatten. Dagegen zeigten Blätter derselben Herkunft, die nach dem gewöhnlichen Verfahren an der Luft getrocknet waren, nach einjähriger Aufbewahrung eine Abnahme ihrer Wirksamkeit um etwa 20%. Die Auswertung geschah damals nach der sogenannten Einstundenmethode, d. h. es wurde bestimmt, welche Menge von dem im Soxhlet erhaltenen Extrakt innerhalb 1 Stunde bei männlichen Landfröschen Herzstillstand hervorruft. Der gefundene Wert wurde als Froscheinheit bezeichnet. Die Untersuchungen von Augustin sind nach der von uns jetzt ausschließlich geübten langfristigen Methode ausgeführt. Wir sehen, daß die damals gefundenen Resultate mit den von Augustin ermittelten übereinstimmen.

Im folgenden sollen Versuche mitgeteilt werden, welche die Haltbarkeit der Digitalistinkturen betreffen. Im November 1919 bereiteten wir nach den Vorschriften des D. A. B. 5. aus Fol. Dig. titr. Cäsar

Tabelle 1.

Auswertung am 7. XI. 1919. Temperatur 18°.
Tinct. Digit. aus Fol. Digit. titr. C. u. L. 1919.
50 g bei 60° eingedampft, in 50 ccm 25%igen Alkohol aufgenommen.
1 ccm Extr. = 1 g Tinct. Digit.

Frosch- Nummer	Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm pro g Frosch	insgesamt	Nach 20 Stunden
1	25	0,008	0,2	tot
2	25	0,008	0,2	»
3	34	0,008	0,27	»
4	29	0,006	0,17	»
5	26	0,006	0,16	»
6	31	0,006	0,19	lebt
7	30	0,006	0,18	»
8	31	0,006	0,19	»
9	35	0,006	0,21	tot
10	29	0,007	0,2	»
11	29	0,007	0,2	»
12	28	0,007	0,19	»
13	31	0,007	0,22	»
14	28	0,007	0,19	»
15	30	0,007	0,21	lebt

0,007 ccm Extr. = 0,007 g Tinct. Digit. = 1 F.D.
1 g Tinct. Digit. = 143 F.D.

u. Loretz 1919 eine Digitalistinktur. Der Wert der verwendeten Blätter betrug: 1 g Fol. Digit. = 1800 F.D. Die Auswertung der gleich nach der Herstellung untersuchten Tinktur ergab: 1 g Tinktur = 143 F.D. (Tabelle 1). Je 100 g Tinktur wurden nun in 3 Flaschen A, B, C gebracht und mit Gummistopfen sorgfältig verschlossen. Probe A wurde im Brutschrank bei 37° C, Probe B bei Zimmertemperatur und Probe C im Keller aufbewahrt. Die Temperatur des Kellers war auch an heißen Sommertagen nicht höher als 17—18°, außerdem wurde noch eine Probe D mit $NaHCO_3$ versetzt, weil aus theoretischen Gründen die Annahme nicht von der Hand zu weisen ist, daß die Abnahme der Wirksamkeit einer Digitalistinktur auf einer Spaltung der Glykoside durch saure Bestandteile der Blätter, welche in die Tinktur übergehen, braucht. Die Titrationsazidität der Tinktur entsprach für 100 ccm etwa 0,38 g $NaHCO_3$. Wir setzten der Probe D 1 diese Menge $NaHCO_3$ zu und der Probe D 2 50% mehr, nämlich 0,57 g $NaHCO_3$. Die Bestimmung der Azidität ist bei Digitalistinkturen wegen ihrer Eigenfarbe nicht ganz einwandfrei. Die Auswertung der im Brutschrank aufbewahrten Tinktur ergab nach einem Jahre: 1 g Tinktur = 100 F.D. (Tabelle 2). Wir haben also

Tabelle 2.
Auswertung am 2. XI. 1920. Temperatur 17°.
Tinktur wie auf Tabelle 1 angegeben behandelt.

Frosch- Nummer	Frosch- Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm pro g Frosch	Injizierte Extraktmenge in ccm insgesamt	Nach 20 Stunden
1	32	0,007	0,224	lebt
2	31	0,007	0,21	»
3	28	0,007	0,2	»
4	31	0,01	0,31	tot
5	30	0,01	0,3	»
6	27	0,01	0,27	lebt
7	27	0,01	0,27	tot
8	29	0,01	0,29	»
9	30	0,01	0,3	»
10	28	0,009	0,25	»
11	26	0,009	0,234	»
12	27	0,009	0,24	lebt
13	37	0,009	0,33	»
14	35	0,009	0,315	»
15	26	0,009	0,235	tot

0,01 ccm Extr. = 0,01 g Tinct. = 1 F.D.
1 g Tinct. Digit. = 100 F.D.

nach dieser Zeit einen Verlust von 43 F.D. pro Gramm Tinktur. Die im Keller aufbewahrte Tinktur zeigte auch nach einem Jahre den alten Wert, nämlich 143 F.D. (Tabelle 3). Diese Tinktur ist also

Tabelle 3.

Auswertung am 23. XI. 1920. Temperatur 18°.
Tinktur wie auf Tabelle 1 angegeben behandelt.

Frosch- Nummer	Frosch- Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm pro g Frosch	Injizierte Extraktmenge in ccm insgesamt	Nach 20 Stunden
1	34	0,01	0,34	tot
2	27	0,01	0,27	»
3	30	0,01	0,3	»
4	27	0,01	0,27	»
5	35	0,01	0,35	»
6	33	0,01	0,33	»
7	34	0,009	0,306	»
8	27	0,009	0,24	»
9	31	0,009	0,28	»
10	30	0,008	0,24	lebt
11	32	0,008	0,256	tot
12	27	0,008	0,216	»
13	29	0,008	0,23	»
14	34	0,008	0,27	»
15	31	0,008	0,25	»
16	32	0,007	0,224	lebt
17	27	0,007	0,19	tot
18	30	0,007	0,21	»
19	27	0,007	0,19	»
20	26	0,007	0,18	»
21	57	0,007	0,26	lebt

0,007 ccm Extr. = 0,007 g Tinct. = 1 F.D.
1 g Tinct. Digit. = 143 F.D.

nach einem Jahre unverändert geblieben. Durch die Aufbewahrung bei Zimmertemperatur war 3 Monate nach der Herstellung eine Abnahme der Wirksamkeit der Tinktur nicht nachweisbar (Tabelle 4). Dagegen hatten wir nach einem Jahre auch bei der im Zimmer aufbewahrten Tinktur eine zwar geringe aber immerhin nachweisbare Abnahme der Wirksamkeit. 1 g Tinktur entsprach nach dieser Zeit 111 F.D. (Tabelle 5). Überraschend war das Resultat der Untersuchung der mit $NaHCO_3$ versetzten Tinkturproben D_1 und D_2. Die mit 0,37 g $NaHCO_3$ versetzte Probe D_1 hatte nach einem Jahre (genau

Tabelle 4.

Auswertung am 2. I. 1920. Temperatur 17°.
Tinktur wie auf Tabelle 1 angegeben behandelt.

Frosch- Nummer	Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm pro g Frosch	insgesamt	Nach 20 Stunden
1	36	0,01	0,36	tot
2	35	0,01	0,35	»
3	26	0,01	0,26	»
4	33	0,009	0,31	»
5	37	0,009	0,33	»
6	28	0,009	0,25	»
7	26	0,007	0,18	»
8	36	0,007	0,25	»
9	31	0,007	0,22	»
10	35	0,007	0,245	»
11	35	0,007	0,245	»
12	31	0,007	0,22	lebt

0,007 ccm Extr. = 0,007 g Tinct. = 1 F.D.
1 g Tinct. Digit. = 143 F.D.

Tabelle 5.

Auswertung am 9. XI. 1920. Temperatur 18°.
Tinktur wie auf Tabelle 1 angegeben behandelt.

Frosch- Nummer	Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm pro g Frosch	insgesamt	Nach 20 Stunden
1	28	0,008	0,224	lebt
2	33	0,008	0,26	»
3	29	0,008	0,23	»
4	30	0,009	0,27	tot
5	29	0,009	0,26	»
6	27	0,009	0,243	»
7	26	0,009	0,234	lebt
8	27	0,009	0,243	tot
9	30	0,009	0,27	»

0,009 ccm Extr. = 0,009 g Tinct. = 1 F.D.
1 g Tinct. Digit. = 111 F.D.

nach 13 Monaten) einen Wert von 50 F.D. pro Gramm Tinktur (Tabelle 6) und bei der mit 0,57 g $NaHCO_3$ versetzten Probe D_2 war das

Tabelle 6.

Auswertung am 10. XII. 20. Temperatur 17°.

Frosch- Nummer	Frosch- Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm pro g Frosch	Injizierte Extraktmenge in ccm insgesamt	Nach 20 Stunden
1	33	0,009	0,307	lebt
2	26	0,009	0,234	»
3	26	0,009	0,234	»
4	23	0,01	0,23	»
5	20	0,01	0,2	»
6	30	0,01	0,3	»
7	29	0,012	0,348	tot
8	32	0,012	0,384	»
9	31	0,012	0,372	lebt
10	27	0,012	0,324	»
11	31	0,012	0,372	»
12	34	0,012	0,408	»
13	25	0,014	0,35	»
14	20	0,014	0,28	»
15	21	0,014	0,294	»
16	23	0,022	0,506	tot
17	26	0,022	0,57	»
18	29	0,022	0,64	»
19	28	0,021	0,59	»
20	31	0,021	0,65	»
21	29	0,021	0,61	»
22	27	0,021	0,577	»
23	28	0,021	0,588	»
24	29	0,021	0,609	»
25	24	0,02	0,48	lebt
26	27	0,02	0,54	»
27	25	0,02	0,5	tot
28	20	0,02	0,4	»
29	20	0,02	0,4	»
30	20	0,02	0,4	»

0,02 ccm Extr. = 0,02 g Tinct. = 1 F.D.
1 g Tinct. Digit. = 50 F.D.

Ergebnis noch ungünstiger. 1 g Tinktur = 40 F.D. (Tabelle 7). Die Auswertung erfolgte hier 14 Monate nach der Herstellung. Das Gesamtergebnis der Auswertungen ist aus den Kurven (vgl. Abbildung) ersichtlich. Wir haben in die Abszisse die Zeit und in die Ordinate den Wert der Tinkturen in F.D. eingetragen. Man sieht, daß für die Haltbarkeit der Tinktur die Temperatur eine wesentliche

Tabelle 7.

Auswertung am 21. I. 1921. Temperatur 17°.
Tinktur wie auf Tabelle 1 angegeben behandelt.

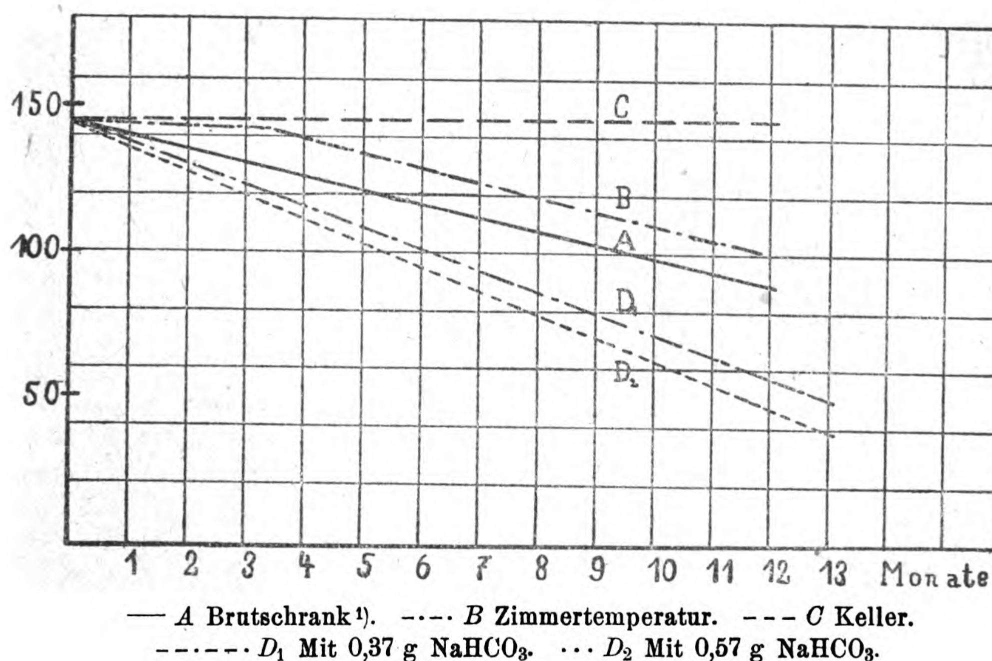
Frosch- Nummer	Frosch- Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm pro g Frosch	Injizierte Extraktmenge in ccm insgesamt	Nach 20 Stunden
1	26	0,02	0,52	lebt
2	26	0,02	0,52	»
3	21	0,02	0,42	»
4	26	0,02	0,52	»
5	29	0,02	0,58	»
6	25	0,02	0,5	»
7	29	0,022	0,64	»
8	30	0,022	0,66	tot
9	32	0,022	0,7	»
10	21	0,022	0,462	»
11	29	0,022	0,64.	»
12	30	0,022	0,66	»
13	27	0,025	0,675	lebt
14	23	0,025	0,575	»
15	20	0,025	0,5	tot
16	22	0,025	0,55	»
17	20	0,025	0,5	»
18	23	0,025	0,575	»

0,025 ccm Extr. = 0,025 g Tinct. = 1 F.D.
1 g Tinct. Digit. = 40 F.D.

Rolle spielt. Diese Befunde stimmen mit den Erfahrungen, welche wir früher gemacht haben, überein[1]). Wir fanden damals, daß eine Digitalistinktur, welche sofort nach der Herstellung den verhältnismäßig geringen Wert von 75 F.D. pro Gramm Tinktur hatte, nach 4 Monaten (Aufbewahrung bei Zimmertemperatur) keine Abnahme ihrer Wirksamkeit zeigte. Nach 11 Monaten zeigte sie einen Wert von 60 F.D. und $3^1/_2$ Monate später (Aufbewahrung bei 37° C) nur einen Wert von 43 F.D. Diese Tinktur war wie gesagt ziemlich schwach. Für die Tinkturen, die therapeutische Anwendung an Menschen finden sollen, haben wir einen Wert von 100—150 F.D. vorgeschlagen[2]). Diesen Anforderungen entspricht die Tinktur, die wir jetzt untersucht haben. Für die Praxis können wir aus diesen Untersuchungen den Schluß ziehen, daß die Digitalistinktur bei zweck-

1) Vgl. Ber. d. Dtsch. Pharmazeut. Gesellsch. 1919, 29. Jg., S. 170.
2) Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 340.

mäßiger Aufbewahrung, d. h. bei einer Temperatur, die auch im Sommer 17—18° nicht übersteigt, mindestens 1 Jahr lang haltbar ist. Aber auch bei der Aufbewahrung bei Zimmertemperatur, die im Hochsommer zuweilen 25 oder 26° beträgt, ist die Abnahme immerhin gering. Wie oben erwähnt, war der Wert unserer Tinktur nach einer einjährigen Aufbewahrung bei Zimmertemperatur nur um 32 F. D. geringer geworden, was einem Verlust von etwa 22% entspricht. Sollte die pharmakologische Auswertung Aufnahme in das Deutsche



— *A* Brutschrank[1]. -·-· *B* Zimmertemperatur. --- *C* Keller. --·--· D_1 Mit 0,37 g $NaHCO_3$. ··· D_2 Mit 0,57 g $NaHCO_3$.

Arzneibuch finden, so wird man zweckmäßigerweise den nach der Herstellung der Tinktur gefundenen Wert nur für 1 Jahr gelten lassen und nach dieser Zeit eine erneute Prüfung vornehmen.

B. Kann die Auswertung der Digitalisblätter in den Sommermonaten vorgenommen werden?

Ein Nachteil der Methode der Auswertung der Digitalispräparate ist und bleibt die Veränderlichkeit des Reagens, d. h. des lebenden Frosches, dessen wir uns bedienen, um die Wirksamkeit der Präparate festzustellen. Die individuelle Empfindlichkeit der Frösche kann man in der Weise einigermaßen ausschalten, daß man gleichzeitig mit derselben Dosis 6 Frösche behandelt und feststellt, ob mindestens

1) Die Kurven *A* und *B* sind nicht ganz richtig gezeichnet. Vgl. den Text. Die Abbildung zeigt die relative Abnahme der Wirksamkeit.

davon 4 in der gleichen Weise auf die applizierte Dosis reagieren. Bei den Fröschen haben wir aber noch den Faktor Jahreszeit zu berücksichtigen. Daß im Sommer die Frösche gegen eine ganze Anzahl von Giften anders reagieren als in den Herbst- und Wintermonaten ist eine allgemein bekannte Tatsache.

Wir haben einige Versuche angestellt, um festzustellen, wie die Auswertung von 2 Sorten von Digitalisblättern ausfällt, wenn wir sie im Hochsommer vornehmen. 2 Proben von Digitalisblättern wurden im Januar 1920 ausgewertet. Bei der Probe A (Fol. Digit. titr. Cäsar u. Loretz 1919) fanden wir einen Wert von 1737 F.D. pro Gramm Blätter, bei der Probe B wurde ein Wert von 1616 F.D. gefunden. Die Auswertung der Blätter am 28. Juni bzw. 26. Juli 1920 (vgl. Tabelle 8 und 9) ergab einen Wert für die Probe A von 1333 F.D. pro Gramm Blätter, für die Probe B einen Wert von 1250 F.D.

Tabelle 8.

Auswertung am 28. VI. 1920. Temperatur 21° C.
Fol. Dig. titr. Cäsar u. Loretz 1919.

2,5 g Blätter mit 100 ccm absolutem Alkohol 24 Stunden lang im Soxhlet extrahiert, bei 60° eingedampft, Rückstand in 50 ccm 25%igen Alkohol aufgenommen. 20 ccm = 1 g Fol. Digit.

Frosch		Injizierte Extraktmenge in ccm		Nach 20 Stunden
Nummer	Gewicht in g	pro g Frosch	insgesamt	
1	29	0,012	0,35	lebt
2	35	0,012	0,42	»
3	32	0,012	0,38	»
4	29	0,013	0,38	»
5	31	0,013	0,4	»
6	30	0,013	0,39	»
7	26	0,014	0,36	»
8	29	0,014	0,386	»
9	30	0,014	0,42	tot
10	24	0,015	0,36	»
11	30	0,015	0,45	»
12	25	0,015	0,37	»
13	25	0,015	0,37	»
14	30	0,015	0,45	»
15	25	0,015	0,37	»

0,015 ccm Extrakt = 1 F.D.
20 ccm = 1 g Fol. Digit. = 1333 F.D.

Tabelle 9.

Auswertung am 26. VII. 1920. Temperatur 21° C.
Blätter wie auf Tabelle 8 angegeben behandelt.

Frosch Nummer	Frosch Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm pro g Frosch	Injizierte Extraktmenge in ccm insgesamt	Nach 20 Stunden
1	31	0,014	0,43	tot
2	33	0,014	0,46	»
3	32	0,014	0,45	lebt
4	30	0,014	0,46	tot
5	35	0,014	0,49	lebt
6	35	0,014	0,49	»
7	32	0,015	0,48	»
8	27	0,015	0,4	tot
9	30	0,015	0,45	lebt
10	33	0,016	0,529	tot
11	34	0,016	0,54	»
12	30	0,016	0,48	lebt
13	32	0,016	0,51	tot
14	34	0,016	0,54	»
15	33	0,016	0,529	»

0,016 ccm Extrakt = 1 F.D.
20 ccm = 1 g Fol. Digit. = 1250 F.D.

Die Auswertung im Sommer ergibt also für die Probe A einen um 25% geringeren, für die Probe B einen um 23% geringeren Wert als die Auswertung im Januar desselben Jahres. Bei der Prüfung eines im Oktober 1919 von der Firma C. F. Boehringer bezogenen Gitalins fanden wir im Juni 1921 nur eine geringe Abweichung von dem im Dezember 1919 ermittelten Wert. Damals entsprach 1 F.D. = 0,016 mg Gitalin. Wie aus der Tabelle 10 hervorgeht, wurde im Juni 1921 für 1 F.D. der Wert von 0,015 mg gefunden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei der Auswertung des Gitalins im Juni 1921 eine recht kühle Temperatur herrschte und die Zimmertemperatur nicht über 18° ging, während bei der Auswertung der Tinkturen im Sommer 1920 die Temperatur im Versuchsraum 21° C betrug. Ob das verschiedene Verhalten des Gitalins und der Digitalistinkturen allein dadurch erklärt werden kann, möchte ich nicht entscheiden. Jedenfalls zeigen diese Versuche, daß man die im Hochsommer bei der Auswertung von Digitalispräparaten erhaltenen Werte mit Vorsicht verwerten muß.

Tabelle 10.

Auswertung am 14. VI. 1921. Temperatur 18° C.
50 mg Gitalin Boehringer in 50 ccm Ringerlösung.
1 ccm = 1 mg.

Frosch		Injizierte Extraktmenge in ccm		Nach 20 Stunden
Nummer	Gewicht in g	pro g Frosch	insgesamt	
1	24	0,017	0,41	tot
2	26	0,017	0,44	»
3	27	0,017	0,46	»
4	26	0,017	0,44	»
5	26	0,017	0,44	»
6	25	0,017	0,425	»
7	22	0,015	0,33	»
8	24	0,015	0,36	»
9	21	0,015	0,315	»
10	27	0,015	0,415	»
11	21	0,015	0,315	»
12	20	0,015	0.3	»
13	33	0,013	0,43	»
14	26	0,013	0,34	lebt
15	26	0,013	0,34	»
16	32	0,013	0,42	»
17	36	0,013	0,47	tot
18	26	0,013	0,34	»
19	36	0,014	0,5	lebt
20	28	0,014	0,39	»
21	34	0,014	0,476	tot
22	22	0,014	0,31	»
23	22	0,014	0,31	lebt
24	27	0,014	0,38	tot

1 F.D. = 0,015 der Lösung = 0,015 mg Gitalin.

C. Enthalten die Digitalisblätter außer den auf das Herz wirkenden Glykosiden noch andere wirksame Stoffe?

In einer im pharmakologischen Institut der Universität Utrecht unter Magnus ausgeführten Arbeit hat Sluyters[1]) gefunden, daß zwar nach Versuchen an Fröschen bei der Extraktion mit absolutem Alkohol, wie sie bei uns vorgenommen wird, mehr Digitalisstoffe extrahiert werden, als mit der fraktionierten Extraktion mit kaltem Wasser und 50%igem Alkohol nach Straub, daß aber die Aus-

1) A. Sluyters, Berl. Klin. Wochenschr. 1919, Nr. 34.

wertung an Katzen für die mit absolutem Alkohol gewonnenen Extrakte kleinere Werte gibt, als für die mit der fraktionierten Extraktion erhaltenen. Daraus wird der Schluß gezogen, daß bei der Extraktion mit absolutem Alkohol außer den spezifischen Digitaliskörpern noch andere Bestandteile erhalten werden, die nur am Frosch wirksam sind. Ich habe früher[1]) darauf hingewiesen, daß diese Schlußfolgerungen nicht richtig sein können: 1. Weil die Katzen offenbar gegen die Digitalisglykoside sehr verschieden empfindlich sind, was auch die zwei Forscher Hatcher und Brody[2]), die die Auswertung an Katzen angegeben haben, ausdrücklich hervorheben. Sie geben an, daß eine Reihe von Katzen beinahe 50 % mehr Digitaliskörper vertragen wie andere. Eine Erklärung für diese Tatsache geben sie nicht. 2. Weil die Verschiedenheit der Digitalisglykoside in bezug auf ihre schnellere oder langsamere Wirkung bei der intravenösen Injektion an Katzen nicht zum Ausdruck kommt. 3. Weil nach unseren Erfahrungen bei jeder fraktionierten Extraktion von Digitalisblättern Verluste an wirksamen Stoffen eintreten.

Die Annahme von Sluyters, daß bei der Extraktion mit absolutem Alkohol außer den spezifischen Digitaliskörpern noch andere Bestandteile extrahiert werden, die am Frosch wirksam sind, könnte nur dadurch bewiesen werden, daß man diese in den Digitaliskörpern vermeintlich vorhandenen Stoffe in irgendeiner Art isoliert. Bei unserer mangelhaften Kenntnis der Chemie der Digitalisstoffe kann vorläufig an einen derartigen Beweis nicht gedacht werden. Herr Professor Magnus hatte die Freundlichkeit einen Versuch anzuregen, der uns vielleicht einen Analogieschluß für die Entscheidung dieser Frage erlauben würde. Es wurde nämlich angeregt, in anderen chlorophyllhaltigen Pflanzen, in denen man bis jetzt einen nennenswert wirksamen Bestandteil nicht hat feststellen können, nach Stoffen zu suchen, die am Frosch wirksam sind. So wertvoll Analogieschlüsse sein können, sie führen doch sehr oft zu falschen Schlußfolgerungen. Trotzdem haben wir versucht, Folia Althaeae im Soxhletapparat mit absolutem Alkohol zu extrahieren und die gewonnenen Extrakte an Fröschen zu prüfen.

Versuch.

2,5 g Folia Althaeae wurden mit 100 ccm absoluten Alkohol im Soxhlet 24 Stunden extrahiert, das gewonnene Extrakt auf dem Wasser-

1) Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 51, S. 1212.

2) Hatcher u. Brody, The Biological Standardization of Drugs. American Journ. of Pharmacy 1910, Bd. 82, S. 360.

bade bei 60° vorsichtig eingedampft und der Rückstand in 2,5 ccm 25 %igen Alkohol aufgenommen. Die Injektion von 0,5 ja auch 1,0 ccm des Extrakts an männlichen Landfröschen mit einem Körpergewicht von etwa 28—30 g rief keine Symptome hervor.

Wir können aus diesem Versuch den Schluß ziehen, daß die Folia Althaeae bei Extraktion mit absolutem Alkohol irgendeinen an Fröschen wirksamen Bestandteil nicht geben.

Auch bei positivem Ausfall dieses Versuchs wäre man nicht in der Lage die Frage zu entscheiden, ob die Digitalisblätter, außer den auf das Herz wirkenden Glykosiden noch andere für den Frosch giftige Stoffe enthalten.

Für die Entscheidung der vorliegenden Frage scheint mir eine Beobachtung von Hatcher sehr wichtig zu sein, über die in einer kürzlich erschienenen Arbeit von Dooley[1]) berichtet wird. Es wird folgendes mitgeteilt: »Hatcher has recently observed (verbal communication) that the cat requires only about half[2]) as much of a certain chloroformsoluble fraction of digitalis principles to cause death when it is injected intravenously within a period of a few minutes as it does when the administration is made over a period of four or five hours.« Diese Beobachtung weist auf eine weitere Fehlerquelle bei der Auswertung an Katzen, nämlich auf die Beeinflussung der Resultate durch die Schnelligkeit der Injektion. Wenn auch in gewöhnlichen Versuchen die Geschwindigkeit der Injektion nicht zwischen 5 Minuten und 4 oder 5 Stunden schwankt, so ist zu berücksichtigen, daß bei geringeren Zeitunterschieden die Unterschiede entsprechend geringer sein werden. Bei dem erwähnten Zeitunterschied verhielten sich die Dosen, die den Tod hervorriefen, wie 1 : 2.

Wenn man alle diese Tatsachen berücksichtigt, so muß man zu dem Schluß kommen, daß die Auswertung an Katzen ganz erhebliche Fehlerquellen hat. Die Brauchbarkeit unserer Methode haben wir in objektiver Art in der Weise zu prüfen versucht[3]), daß wir Gemische von Digitalisblättern mit bekanntem Wert herstellten und dem Untersucher, dem das Mischungsverhältnis nicht bekannt war, die Aufgabe stellten, aus der Untersuchung des Blättergemisches das Mischungsverhältnis festzustellen. Wir schlagen vor, diesen Versuch

---

1) M. S. Dooley, Evidence for the presence in Digitalis of a principle that is eliminated rapidly after intravenous injection into the cat. Journ. of Pharmacol. and exp. Therapeut 1921, Bd. 17, No. 4, S. 277.

2) Im Original nicht gesperrt.

3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1920, Bd. 86, S. 338.

mit der Katzenmethode zu wiederholen, um in objektiver Weise festzustellen, ob der Fehler der Methode so gering ist, wie bei der von uns geübten Wertbestimmung.

Zusammenfassung.

1. Eine aus Digitalisblättern mit einem Wert von 2000 F.D. pro Gramm nach den Vorschriften des Deutschen Arzneibuches hergestellte Tinktur zeigte nach einjähriger Aufbewahrung im Keller bei einer Temperatur, die auch im Hochsommer nicht über 18° C ging, keine Abnahme ihrer Wirksamkeit. Die Auswertung ergab sofort und nach einem Jahre 143 F.D. pro Gramm Tinktur. Die Aufbewahrung bei Zimmertemperatur zeigte nach 3 Monaten ebenfalls keine Änderung, während nach einjähriger Aufbewahrung ein Verlust von 32 F.D. eintrat. Bei Aufbewahrung im Brutschrank bei 37° C ergab die Auswertung nach einem Jahre eine Abnahme von 43 F.D. Mit Natriumbikarbonat versetzte Proben der gleichen Tinktur (Aufbewahrung bei Zimmertemperatur) zeigten nach einem Jahre einen Wert von 40—50 F.D.

2. Es ist nicht empfehlenswert, die Auswertung von Digitalispräparaten im Hochsommer vorzunehmen.

3. Die Annahme von Sluyters, daß in den Digitalisblättern außer den auf das Herz wirkenden Glykosiden noch andere für den Frosch giftige Stoffe enthalten sind, kann experimentell nicht gestützt werden. Die Untersuchung von Eibischblättern nach Stoffen, die für den Frosch giftig sind, hatte ein negatives Ergebnis.

IX.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien.

(Vorstand: Prof. Dr. Paltauf.)

Weitere Untersuchungen über den Choledochus-Sphinkter.

Ausgeführt mit Unterstützung der Akademie der Wissenschaften in Wien (Legat Wedl).

Von

Felix Reach.

Über Versuche, die den Schließmuskel des Ductus choledochus betreffen, habe ich bereits einige Male berichtet. Zuerst arbeitete ich am überlebenden Organ[1]); dann wandte ich mich zu Experimenten am ganzen Tier (Meerschweinchen), über welche Versuche ich zunächst im Jahre 1914 eine vorläufige[2]) und dann im Jahre 1919 eine zweite Mitteilung[3]) veröffentlichte. In allen diesen Versuchen wurde der Kontraktionszustand des Choledochus-Sphinkters nach der Flüssigkeitsmenge beurteilt, die in einer bestimmten Zeit aus einer Bürette durch den Ductus choledochus hindurch in das Duodenum ausfließen konnte. Hinsichtlich methodischer Einzelheiten, sowie hinsichtlich der Literatur verweise ich auf die letzterwähnte Veröffentlichung. Der Fortsetzung dieser Versuche, die den Gegenstand dieser Veröffentlichung bilden, stellten sich ungünstige äußere Umstände entgegen, die ihre Ausführung hemmten und die Berichterstattung verzögerten. Einen wesentlichen Teil dieser Hemmnisse bildete die Schwierigkeit der Beschaffung des Tiermaterials, die seit dem Jahre 1918 bestand und stets zunahm.

---

1) Zentralblatt für Physiologie 1913, Bd. 26, S. 1318.
2) Wiener klinische Wochenschrift 1914, Nr. 4.
3) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 85, S. 178.

Eine kleine Modifikation in der Methodik soll hier erwähnt werden. Es hatte sich nämlich als Übelstand herausgestellt, daß die Kochsalzlösung, die durch den Ductus choledochus in das Duodenum floß, mitunter in den Magen eintrat. Da nun, wie die früher berichteten Versuche ergaben, der Sphinkter in hohem Maße vom Füllungszustand des Magens beeinflußt wird, führte dieses Rückfließen Störungen herbei, und es war ohne Zweifel darauf zurückzuführen, daß in manchen Versuchen die Durchflußgeschwindigkeit von Anfang an beständig die Tendenz hatte abzunehmen. Es wurde deshalb in den Dünndarm unterhalb der Mündung des Choledochus eine Kanüle eingebunden und die Flüssigkeit durch einen Schlauch nach außen geleitet. Dadurch gelang es, den Magen dauernd leer zu erhalten, und so unerwünschte Wirkungen von dieser Seite auszuschließen.

Die früheren Versuche hatten, wie eben erwähnt, ergeben, daß der Choledochus-Sphinkter vom Magen aus beeinflußt wird, und zwar in dem Sinne, daß Füllung des Magens zum Verschluß des Ductus choledochus führt, und Magenentleerung den entgegengesetzten Effekt hat[1]). Diese Untersuchungen wurden nun in der neuen Versuchsreihe unter Ausschaltung des Gehirns wiederholt. Zu diesem Zwecke wurde die Dekapitation, wie sie Sherrington für die Katze angegeben hat, an den als Versuchstiere dienenden Meerschweinchen ausgeführt. Diese Versuchsanordnung ist geeignet, über die Reflexbahn einigen Aufschluß zu geben, und hat außerdem den Vorteil, daß das Tier beim eigentlichen Versuch nicht mehr unter der Wirkung des Narkotikums steht. In unserem Falle trat die Reflexwirkung ebenso sicher ein wie am Tier mit intaktem Zentralnervensystem. Die Beeinflussung des Choledochus-Sphinkters vom Magen aus geht also ohne Mitwirkung des Gehirns vor sich.

Es war ursprünglich beabsichtigt, diese Versuchsanordnung auch auf andere Fragestellungen anzuwenden. Meerschweinchen eignen sich jedoch nicht sehr zu derartigen Versuchen mit Gehirnausschaltung und künstlicher Atmung. Häufig genug schlugen die Versuche dadurch fehl, daß relativ bald nach Abtragung des Kopfes Herzstillstand eintrat. Der Verbrauch an Tieren war durch derartiges Mißlingen von Versuchen sehr gesteigert, und, da es sich aus äußeren Gründen auch nicht empfahl, zu einer anderen Tierspezies überzugehen, so kann über weitere Versuche in dieser Richtung nicht berichtet werden.

---

1) Ich möchte bei dieser Gelegenheit einen unliebsamen Druckfehler richtigstellen, der in der Publikation vom Jahre 1919 stehengeblieben ist. In dem dort wiedergegebenen Versuch Nr. 88 wurde zweimal Wasser von 0° C in den Magen eingeführt. (Statt dessen steht in der Tabelle, daß das Wasser »von oben« gegeben wurde.)

Ob auch vom Darme ähnliche Reflexe wie vom Magen auszulösen wären, war die Fragestellung in einer Anzahl weiterer Versuche. Es gelang nicht durch Einbringung von Flüssigkeit, sei es alkalisch, sauer oder neutral reagierender, in verschiedene Partien des Darmes irgendwelche regelmäßig auftretende Veränderungen im Verhalten des Choledochus-Sphinkters zu bewirken.

Es ist bekannt, daß die Reizung sensibler Nerven Vasokonstriktion zur Folge hat. Da zwischen den glatten Muskelfasern der Gefäße und denen anderer Hohlorgane eine gewisse Analogie besteht, da ferner, wie unsere Versuche ergeben haben, das blutdrucksenkende Papaverin auch auf den Choledochus-Sphinkter erweiternd wirkt, wurden auch Versuche in dieser Richtung angestellt, und zwar in der Weise, daß die unteren Extremitäten faradisch gereizt wurden. Leichtes Faradisieren hatte eine vorübergehende geringgradige Herabsetzung der Durchflußgeschwindigkeit zur Folge; wurden die beiden Spulen des Schlittenapparates stark genähert, so daß maximale Muskelkontraktionen auftraten, und das sonst unter der Einwirkung von Urethan völlig ruhige Tier nunmehr Schmerzensäußerungen von sich gab, so kam es zu starker Kontraktion des Sphinkters.

Auch in der neuen Versuchsreihe wurde — wie früher — die Wirkung verschiedener pharmakologischer Agentien geprüft. Das Physostigminum sulfuricum hatte, bei den früheren Versuchen in schwacher Dosis verwendet, keine eindeutigen Resultate ergeben. In Dosen von 10—40 mg pro Kilo Tier subkutan appliziert, wirkt es deutlich verengernd. In gleichem Sinne wirkt Cocainum muriaticum in Dosen von 10 mg und darüber intravenös gegeben. Auch Chloralhydrat wurde versucht; Anlaß hierzu gab die Empfehlung eines Chloroformpräparats (»Desalgin«) zur Behandlung der Cholelithiasis. In Dosen von 0,2—0,3 g, teils subkutan, teils intravenös verabreicht, erwies es sich leicht kontraktionsfördernd.

Auch bei dieser Versuchsreihe habe ich, wie früher, unter verschiedenen Substanzen, die zur Behandlung der Cholelithiasis empfohlen werden, nach einem prompt erweiternden Mittel gesucht; so wurden Versuche mit Rettichsaft und mit einem Dekokt von Marum verum angestellt, jedoch ohne Erfolg. Bisher haben sich als erweiternd von Giften nur Papaverin und Skopolamin erwiesen, wovon bereits in der vorigen Publikation über diesen Gegenstand die Rede war.

X.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

24. Untersuchungen über lokalanästhetische Wirksamkeit bei Antipyreticis, Opiumalkaloiden und Salzen.

Von

H. Rhode.

(Mit 3 Kurven im Text.)

I. Einleitung.

Bisher ist es noch ungeklärt, was das Wesen der sogenannten antiphlogistischen Wirkung in entzündetem Gewebe ist. Seit langem aber ist bekannt, daß der bei Entzündungen auftretende Schmerz besser durch die antiphlogistischen Mittel (Antineuralgica) als etwa durch Morphium zu lindern ist. Der Gedanke liegt nahe, daß hierbei eine elektive Wirkung auf sensible Nervenelemente im Entzündungsgebiet mitbeteiligt sein könnte. Eine Stütze dieser Ansicht würde es sein, wenn den Antineuralgicis (den Stoffen der Antipyringruppe, dem Chinin, Atophan, der Salizylsäure) eine lokalanästhetische Wirkung zugesprochen werden könnte und diese quantitative Beziehungen zu ihrer antiphlogistischen Wirkung erkennen ließe. Unter diesem Gesichtspunkte schien es erwünscht, die lokalanästhetische Wirkung der bekanntesten Antipyretica zu untersuchen und sie mit den typischen Lokalanästheticis und anderen schmerzstillenden Mitteln zu vergleichen.

Als Versuchsobjekte zur Bestimmung der anästhetischen Wirksamkeit wurden vielfach Tiere benutzt. U. a. sind von Kobert folgende Methoden als besonders geeignet bezeichnet worden: Die Untersuchung an der Interdigitalhaut des dekapitierten Frosches unter Ausschaltung des Gefäßsystems, der Conjunctiva oder einer leicht zugänglichen Mucosa der üblichen Laboratoriumstiere, sowie die subkutane Injektion am Tier. Als

Indikator für das Eintreten einer Wirkung diente das Verschwinden der Reflexe. Akil Moukhtar (13) benutzte zu seinen Versuchen Meerschweinchen, denen er an der Stelle ihrer stärksten Reizbarkeit, nämlich in der lumbodorsalen Gegend, subkutane Injektionen applizierte. Durch ganz leichtes Berühren der Rückenhaut an den gestutzten Haaren erzeugt man Reflexbewegungen des Hautrückenmuskels, die bei genügender Wirksamkeit des injizierten Mittels abgeschwächt oder aufgehoben werden. Andere Autoren schöpfen ihre Ergebnisse aus Erfahrungen der Praxis. Wie sehr diese oft von Auto- oder Heterosuggestion abhängen und deshalb in ihrem Resultat von dem des Experimentators differieren, wird schon von Wiki gebührend betont. In einer längeren Arbeit stellte dieser Autor annähernd sämtliche bisher untersuchten Stoffe zusammen, von organischen Stoffen: Opiate, Antipyretica, Kokaingruppe, Herzmittel und viele andere Pflanzenextrakte; von anorganischen Substanzen: Salze (Sulfate, Nitrate, Chloride, Borate, Bromate und Karbonate und Bikarbonate), Hydroxyde und Säuren. Alle Untersuchungen wurden in der oben erwähnten Weise an Meerschweinchen ausgeführt. Es läßt sich denken, daß die Verabfolgung hoher Dosen wirksamer Mittel zwar eine auffällige Herabsetzung der Empfindung erzielte, daß aber diese Methode nicht ausreichte, um schwache Wirkungen an sich schwach wirksamer Substanzen oder geringer Dosen zu demonstrieren. Fast unmöglich aber war es, eine Wirkung festzustellen, wenn diese nur eine qualitative war, d. h. wenn etwa nur die Wärme-Kälteempfindung abgeschwächt war, während die übrige Sensibilität völlig intakt war. Hinzu kommt noch das unsichere Moment, daß durch die Reizbarkeit und Überempfindlichkeit des durch die Injektion und sonstige Behandlung geängstigten Tieres gegeben ist. Hieraus erklären sich auch z. T. die noch herrschenden Widersprüche verschiedener Autoren.

Nur spärlich sind die Mitteilungen über experimentelle Untersuchung von Lokalanästheticis an Menschen. Versuche in der Ausdehnung, wie sie an Tieren unternommen wurden (Wiki 18), sind aus begreiflichen Gründen an Menschen überhaupt nicht ausgeführt. H. Braun (1) (Zwickau) hat in seinem Buche »Die Lokalanästhesie« unter Zufügung ausführlicher Literaturangaben die bisher an Menschen angestellten Versuche eingehend besprochen. Bei seinen eigenen Versuchen, die er vor allem mit Kokain und Novokain anstellte, bediente er sich der Quaddelbildung durch subepidermale Injektion. Als Anzeichen einer sensibilitätslähmenden Wirkung diente ihm das Verschwinden oder die Abschwächung des Schmerzsinnes, bei geringerer Wirkung die Abstumpfung des Temperatursinnes. Bei seinen Versuchen benutzte Braun, wie die übrigen Autoren es auch bereits getan hatten, dem Gewebe isosmotische Lösungen. War die zur Injektion bestimmte Menge kleiner als sie der isotonischen Konzentration entsprach, so wurde die Lösung durch Auffüllung von physiologischer Kochsalz- oder Ringerlösung isotonisch gemacht. Bei Anwendung höherer Konzentrationen fand er, daß Gewebsschädigungen im Sinne einer Schrumpfung auftraten, die an sich schon geeignet waren, die normale Sensibilität herabzusetzen, ohne daß es nötig gewesen wäre, ein an sich wirksames Mittel zu benutzen (Schrumpfungsanästhesie); ähnlich fand er bei Gebrauch hypotonischer Lösungen Gewebsbeeinträchtigungen im Sinne der Quellung,

die ebenfalls wieder an sich eine Abstumpfung der Empfindung bedingten (Quellungsanästhesie).

Ich selbst schloß mich dem Vorgehen von Braun an, wobei ich größtenteils an mir selbst experimentierte. Nur zum geringen Teil stellten sich auch andere Personen in den Dienst der Sache.

II. Versuchsmethodik.

Vor Anstellung der Versuche war es zunächst nötig, sich über mancherlei Fehlerquellen, die sich zumal bei Selbstversuchen ergeben mußten, klar zu werden und soweit angängig, sie abzustellen. Als besonders störend schien vor allem die eigene Suggestibilität, die noch dadurch gesteigert wurde, daß der den Versuch Ausführende mit der Wirkung vertraut war und sich schon vorher psychisch auf das Erleiden eines Schmerzes oder das Aufheben desselben einstellen mußte; diese psychische Beeinflussung mußte sich bei der Prüfung des Effektes bemerkbar machen, indem bei Erwartung eines Schmerzes die Neigung zur Anwendung schwächerer Prüfungsreize, bei Voraussicht einer Anästhesie mechanisch stärkere Reize zu erwarten waren. Zum Teil konnte diesem Übelstande dadurch abgeholfen werden, daß ich mir numerierte unbekannte Lösungen injizierte, und erst nach vorurteilsfreier Prüfung die Substanz aus der Numerierung rekognoszierte. Eine andere Schwierigkeit bot die Tatsache, daß die Reizbarkeit für die sensiblen Nerven an sich schon in sehr breiten Grenzen schwankt. Bereits E. G. Martin, G. M. Grace und I. H. Mc Guire (11) haben auf Grund sehr exakter Versuche (Prüfung der Sensibilität ohne irgendwelche Medikation und nach Verabreichung von 0,03—0,09 g Azetphenetidin) auf die Variationsbreite der sensiblen Reizschwelle bei verschiedenen Individuen, wie auch derselben bei verschiedenen Zeiten aufmerksam gemacht. So fanden diese Forscher bei demselben Versuchsobjekt, einem Studenten, zwischen 9 und 10 Uhr morgens beträchtliche Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf äußere Hautreize, und zwar ein Steigen des Schwellenwertes; bei einem anderen Individuum ein Fallen desselben; oft bessere Wirkung bei höheren Dosen, oft aber auch bei höheren Gaben geringere Wirkung. Aus diesen Gründen schien es mir geraten, vor jeder Injektion erst die normale Sensibilität zu prüfen, um so bei Kenntnis derselben ein besseres Urteil über das anästhetische Mittel zu gewinnen. Selbstverständlich mußte auch ein allzu langes Experimentieren an ein und derselben Stelle vermieden werden, wenn man ungenaue Resultate vermeiden wollte, da der Organismus sich ziemlich schnell an die Reize gewöhnt und bei darauf gerichteten Untersuchungen gefunden wurde, daß derselbe Reiz-

grad zu Anfang des Versuches deutlicher empfunden wurde als am Schluß der Prüfung. Um dieser Ermüdungswirkung zu entgehen, glaubte ich, wenn zu Vergleichszwecken und auch sonst mehr Injektionen gemacht werden mußten, besser zu tun, die Einspritzungen möglichst schnell nebeneinander als zeitlich hintereinander zu machen. Die etwa eintretende Anästhesie zu erkennen, bereitet keine Schwierigkeiten, nicht so leicht aber war eine geringe Hypästhesie gegenüber dem normalen Empfinden abzugrenzen; denn hier konnte die Autosuggestion besonders irreführend wirken. Das Bestreben ging nun dahin, genauer meßbare und besser abstufbare Reize als es etwa Berührungen, Nadelstiche usw. darstellten, auf die Hautquaddel zu applizieren und diese Applikation möglichst frei von Selbstbeeinflussung vorzunehmen. Als sehr gute Methode zur Erzeugung von feinsten Minimalreizen benutzten die oben genannten drei Pharmakologen ebenso wie Macht, Johnson und Bollinger (10) elektrische Schläge, die sie in ihrer Stärke variieren konnten. Ich selbst bediente mich folgender Anordnung: Eine Stecknadel wurde an ihrem Kopfende mit einer zur Nadel senkrecht stehenden Tragfläche aus steifem Papier armiert. Die Tragfläche war befähigt, bis zu 200 g aufnehmen zu können. Die Nadel mit der Kopfplatte wurde dann durch eine perforierte Membran, z. B. ein Drahtnetz, gesteckt, so daß sie auf der Spitze von unten nach oben gehoben werden konnte. Das ganze wurde dann etwa 25 cm oberhalb der Tischkante an einem Gestell befestigt. Der auf seine Sensibilität zu untersuchende Hautabschnitt wurde dann gegen die Nadel gehoben. Das Heben geschah sehr langsam und gleichmäßig, dabei hob sich der betreffende Körperteil (Unterarm) nicht aktiv, sondern wurde passiv von der unterstützenden Hand der Nadelspitze entgegengeführt. Die Dauer des Hebens dauerte für 20 cm annähernd 10 Sekunden. Es wurde gehoben, bis die Nadel samt ihrem Obergestell infolge des Druckes der gehobenen Hautpartie sich in senkrechter Richtung von ihrer Unterlage erhob. In anderen Fällen leistete das sich mit der Spitze auf den ruhenden Körper senkende Gestell die gleichen Dienste. Durch Beschwerung der Tragfläche mit den verschiedensten Gewichten konnte der Grad des mechanischen Reizes beliebig abgestuft werden. Unzweifelhaft wird durch diese Art der Untersuchung ein gut Teil Suggestion ausgeschaltet; denn bei dieser so einfachen Anordnung war es oft genug möglich, bei Augenschluß zu prüfen und das Ergebnis erst nach dem Heben durch Öffnen des Auges festzustellen, nämlich, ob z. B. die Nadel gehoben und der dabei entstandene Druck überhaupt nicht empfunden war oder ob ein zur Empfindung gekommener Schmerz durch Be-

rührung der intakten oder der mit der Injektion vorbehandelten Hautstelle entstanden war und so ferner. Hin und wieder mal wurde auch als sehr feiner Reiz zur Erkennung der Gefühlszone die Tatsache herangezogen, daß die Hauthaare einzeln bei Berühren und Heben gegen den Strich bei geschlossenen Augen und bei einer gewissen Aufmerksamkeit eine Berührungsempfindung auslösen (vgl. v. Frey 2). Ein Berühren des einzelnen Haares in Richtung des Schaftes löste (bei mir) keine oder nur ungenaue Empfindung aus; in dieser Richtung kam meist nur ein Berühren mehrerer Haare zum Bewußtsein. Es kommt bei diesem Versuch auf eine gewisse Geschwindigkeit an, ganz langsames Beugen und Strecken des Haares ruft keine Empfindung hervor, es sei denn, man ließe das Haar rasch in seine Normalhaltung zurückschnellen. Eine nur entfernte Analogie hat dieser Versuch mit dem bereits erwähnten von Moukhtar (13), bei dem das Berühren der Haare den Hautmuskelreflex spielen ließ. Die Prüfung des Temperatursinnes beschränkte sich nur auf das Erkennen grober Unterschiede von warm und kalt. Wegen der allgemein bekannten Ungenauigkeit der Temperaturempfindungen an verschiedenen Körperstellen hielt ich eine genauer graduierte Untersuchung für überflüssig, vor allem aber auch deshalb, weil der Temperatursinn meist komplett gelähmt war.

III. Kontrollversuche.

Nach diesen Vorüberlegungen begann ich mit den eigentlichen Versuchen, und zwar prüfte ich zunächst die eigene normale Sensibilität. Die an zwei nacheinander folgenden Tagen angestellten Versuche ergaben folgendes Resultat:

Versuch 1.

Zeit	Belastung	Wirkung bei langsamem Erheben des Unterarms mit der unterstützenden Hand gegen die Nadel
6. V. 1920 $10^h\ 00'$ a. m.	Nadel + 0 g	Keine oder nur undeutliche Berührungsempfindung, wenn ein Haar mitgetroffen. Deutlichere Empfindung im mittleren Drittel der Unterarmbeugeseite.
	1 g	Deutliche, aber schwache Berührungsempfindung.
	2 »	Etwas stärkere Empfindung.
	3—5 »	Deutliche Berührung und Druckempfindung. Kein Schmerz.
	10 »	Stärkere Druckempfindung, kein Schmerz.
	20 »	Überall starkes Druckgefühl, an der radialen Unterarmkante leichter Schmerz.

Zeit	Belastung	Wirkung bei langsamem Erheben des Unterarms mit der unterstützenden Hand gegen die Nadel
	50 g	Deutlicher, aber geringer Schmerz, am meisten auf der Beugeseite: Radiale Kante oben.
	100 »	Starker Schmerz, an der radialen Kante besonders stark.
	200 »	Überall starker Schmerz.
	NB. Am schwächsten war immer die Streckseite empfindlich und hier die untere Hälfte.	
10^h 30′ a. m.	Berühren eines Härchens gegen den Haarstrich bei geschlossenen Augen wird gut und deutlich wahrgenommen, mit dem Haarstrich undeutlich, auf der Streckseite gar nicht.	

Versuch 2.

Zeit	Belastung	Wirkung auf Unterarm
7. V. 1920 8^h 00′ a. m.	Nadel + 0 g	Keine Empfindung, undeutlich an der radialen Kante oben.
	1 g	Überall deutliche Berührungsempfindung, Druckempfindung auf der Beugeseite nicht vorhanden aber stärkere Empfindung.
	2 »	Deutliche Berührungsempfindung, Druckempfindung auf der Beugeseite.
	3 »	Leichte Schmerzempfindung auf der Beugeseite.
	5 »	Streckseite: Druckempfindung, Beugeseite ganz leichter Schmerz.
	10 »	Streckseite ganz leichter Schmerz, Beugeseite mittlerer Schmerz.
	20 »	Unwesentliche Steigerung gegenüber 10 g Belastung.
	50 »	Mittlerer Schmerz, unten etwas stärker.
	100 »	Starker Schmerz überall.
3^h 00′ p. m.	Haarversuch	Berühren gegen Strich deutliche Empfindung, mit Strich undeutliche.

Mehrere an verschiedenen Tageszeiten wiederholte Untersuchungen ergaben annähernd gleiche Resultate. Nur einmal wurde 1 g Belastung überall als nicht empfunden gebucht. Im übrigen blieb die Sensibilität innerhalb der gefundenen Grenzen schwankend, an korrespondierenden Körperstellen annähernd gleich. Eine an sich verständliche und zu erwartende Erhöhung der Reizschwelle am Arm konnte ebenfalls festgestellt werden. Zu den Versuchen benutzte ich hauptsächlich beide Unterarme und auf Grund obiger Ergebnisse und anderer Versuchsreihen konnte festgestellt werden, daß im vor-

liegenden Falle die obere Hälfte des Unterarms auf der Streckseite am konstantesten ohne große Schwankungen dieselbe Empfindlichkeit der Intensität zeigte, während auf der übrigen Hautbedeckung des Unterarms an verschiedenen Stellen gegenüber dieser als hyper- und hypästhetisch zu bezeichnende Zonen zur Beobachtung kamen. Eben diese gleichsensiblen Hautpartien benutzte ich auch zur Prüfung auf anästhetische Wirkung. In Anlehnung an die Braunschen Versuche injizierte ich verschiedene anisotonische Lösungen von Aqua destillata bis zu 10% Kochsalzzusatz steigend. Die Lösungen waren kurz vor dem Versuch vorbereitet, die verschiedenen Injektionen wurden sofort nebeneinander ausgeführt.

Vorversuch 3a.

Prüfung der Streckseite des Unterarms obere Hälfte.

Belastung	Wirkung
1 g	Leise, aber überall deutliche Berührungsempfindung.
20 »	Leichtes Unbehagen.
50 »	Schmerzempfindung.
100 »	Sehr heftiger Schmerz.
Haarversuch	Deutliche Empfindung bei Berühren gegen den Strich, sonst undeutlich; Anrühren mehrerer Haare mit dem Strich deutlich empfunden.

Versuch 3b.

Injektion von	Wirkung
Aqua destillata 0,2 ccm	Gleich während der Injektion äußerst heftiger Schmerz (Quellungsschmerz), der aber nach 20 Sekunden völliger Anästhesie Platz macht. Kälte und Wärme werden nicht mehr als solche empfunden, eine Belastung von 100 g nur als Druck. Nach 15 Minuten leichte Abschwächung der Anästhesie. Vorübergehend wird 15 g Wasser als lauwarm, 40 g Wasser als geringer warm empfunden. Einige Minuten später wurde warm und kalt wieder richtig unterschieden, nach 30 Minuten noch Unterschiede im Haarversuch, nach 35 Minuten wieder normale Sensibilität. An der Quaddel nichts Auffälliges zu bemerken, bleibt noch längere Zeit nach Schwund der Anästhesie bestehen.
0,2% NaCl 0,2 ccm	Ganz kurzer, aber heftiger insektenstichartiger Schmerz, dann Anästhesie für alle Empfindungsqualitäten. Ebenfalls die vorher geschilderte paradoxe Temperaturempfindung kurz vor Schwund der Anästhesie. 50 g nach 15 Minuten noch nicht als Schmerz empfunden. Quaddel wie oben, bleibt länger bestehen. Zuerst Schwinden der Tast-, dann der Schmerz- und schließlich der Temperaturempfindung. Wirkungsdauer 20 Minuten.

Injektion von	Wirkung
0,5% NaCl 0,2 ccm	Injektion schmerzlos, keine nachweisbare Beeinträchtigung der Sensibilität, nur Haarversuch leicht positiv, Quaddel schwindet schneller.
0,9% NaCl 0,2 ccm	Kein Injektionsschmerz, außer einer undeutlichen Abschwächung in der Intensität der einzelnen Temperaturempfindungen keine Wirkung. Quaddel schnell schwindend.
2% NaCl 0,2 ccm	Wirkung wie bei der Injektion von 0,5% NaCl.
5% NaCl 0,2 ccm	Injektionsschmerz sehr heftig. Brennen in der Haut, Berühren der Haare löst eine hyperästhetische Empfindung aus. Erst nach 1—2 Minuten Anästhesie, die ziemlich lange anhält. Quaddel im Zentrum weiß, von einem wässerig-exsudativen Saum umgeben. Anästhesie infolge der Gewebsschädigung länger anhaltend, noch nach 1½ Stunden Unempfindlichkeit gegen Belastung von 100 g.
10% NaCl 0,2 ccm	Kaum erträglicher Schmerz nach der Injektion (Schrumpfungsschmerz). Berühren der Haare schmerzerregend. Hyperästhesie der Haut nach 2 Minuten. Anästhesie der Quaddel, in der Umgebung besteht Hautkribbeln fort bei entzündlicher Rötung. Quaddel wie bei 5%iger NaCl-Lösung. Nach 2—3 Stunden noch Anästhesie im Quaddelzentrum festzustellen, auch Hautrötung noch vorhanden, Quaddel nach 3 Stunden nicht mehr weiß, Haare im Quaddelbereich schmerzlos und leicht auszuziehen, da durch die Schrumpfungsnekrose die Haarwurzeln zerstört sind. In den nächsten Tagen entzündliches Infiltrat mit Bläschenbildung. Abheilung unter Krustenbildung und oberflächlicher Narbe.

Nach der Injektion von 0,5, 0,6, 0,8, 0,9, 1,5%iger NaCl-Lösung, die gleichzeitig eingespritzt wurde, um zu sehen, wie weit noch Unterschiede in der Wirkung der an sich indifferenten Konzentrationen vorhanden seien, zeigte sich nur bei 0,5 und 1,5% ein ganz schwaches brennendes Gefühl, geringe Hypästhesie gegen Wärme, Unempfindlichkeit gegen Haarberührung. Die deutlichere Wirkung, die nur 3—5 Minuten anhielt, zeigte die 0,5%ige NaCl-Lösung. Bei den übrigen Quaddeln war keine Änderung der Sensibilität festzustellen.

Die Versuche bestätigen voll und ganz die Erfahrungen Brauns und anderer, nämlich daß die hypo- und hypertonischen Lösungen von isotonisch unwirksamem Kochsalz nach anfänglicher Reizung eine Herabsetzung oder Lähmung der Sensibilität bewirken. Die anfängliche Reizung und die folgende Anästhesie sind proportional der Entfernung von der

isotonischen Konzentration. Die Wirkungen beginnen etwa bei dem halben und doppelten Werte des normalen osmotischen Druckes deutlich zu werden. Abgesehen von der Tatsache, daß ich einmal bei tieferliegender Reizschwelle bei 0,5 und 1,5% noch einen, wenn auch undeutlichen Unterschied in dem Effekte fand, lag doch bei mir in den meisten Versuchen die unempfindliche Zone zwischen 0,5 und 2% NaCl; nach Braun zwischen 0,55—2,5%; Akil Moukhtar fand bei seinen Versuchen am Tier einen Spielraum zwischen 0,4 und 2% NaCl. Im allgemeinen fand ich eine längere Wirkung der einzelnen Lösungen, da ich bis zur vollkommenen Wiederkehr der Sensibilität untersuchte, während Braun nur die grobe Anästhesie maß; über die merkwürdigen Falschempfindungen der Temperatur am Schlusse der Anästhesie fand ich bei ihm nichts. Ringerlösung ergab mir dasselbe Resultat. Man kann deshalb mit Braun sagen, daß Substanzen, die nur in anisotonischen Lösungen Sensibilitätslähmung hervorbringen, nicht als spezifische Anästhetika zu bezeichnen sind; denn die Schrumpfungs- und Quellungsanästhesie (Braun, Schleich) sind nur ein Ausdruck der physikalischen Veränderungen, die das Gewebe durch anisosmotische Lösungen erleidet. Bringt dagegen eine Substanz in isosmotischer Konzentration zur Gewebsflüssigkeit eine empfindungslähmende Wirkung hervor, so ist diese Wirkung auf die chemische Eigenschaft des Mittels zu beziehen und dann als Lokalanästhesie zu bezeichnen.

Da mir daran lag, die zu untersuchenden Stoffe bis herab zu ihrer Wirkungsschwelle zu prüfen, mußte ich die hypotonischen Lösungen durch NaCl-Zusatz entsprechend ergänzen und sie so zu isotonischen machen, denn nur so ist die untere Wirkungsgrenze festzustellen. Daneben habe ich dann gleichzeitig die gleichprozentige hypotonische Lösung zum Vergleich mit der isotonisch gemachten untersucht. In diesem Falle addiert sich zu der Wirkung des Anästhetikums die Quellungswirkung der Hypotonie hinzu; gleichzeitig wird infolge der Gewebsschädigung die Resorption verlangsamt und demnach die Wirkung verlängert. Bei jedem einzelnen Mittel wurde die ganze Versuchsreihe gleichzeitig durch unmittelbar aufeinanderfolgende Injektionen vorgenommen.

Die isotonische Konzentration bestimmte ich folgendermaßen: Da äquimolekulare Lösungen bei fehlender oder gleicher Dissoziation denselben osmotischen Druck (und den gleichen Gefrierpunkt) haben, berechnete ich das Molekulargewicht und setzte es in Beziehung zu dem des Kochsalzes. Eine Schwierigkeit dabei war die Dissoziation der Alkaloidsalze; da ihre Größe unbekannt war, berechnete ich Lösungen, bei denen die Dissoziation gleich 0 und gleich 100% angenommen war. Diese Lösungen, wie auch andere, deren Konzentration dazwischen oder auch darüber und darunter lag, brachte ich mit gewaschenen Blutkörperchen zusammen. Die Konzentration, bei der Hämolyse nicht eintrat oder am längsten ausblieb, hielt ich für die isotonische. War dagegen die Substanz schon an sich hämolysierend, so legte ich die gefundene Dissoziation für

nichthämolisierende chemisch ähnliche Salze der Berechnung zugrunde. Zu den ersten Versuchen dieser Art hatte ich Blutkörperchen verschiedener Tierarten, die gerade zur Verfügung standen, benutzt. Da aber hierbei quantitative Unterschiede auftraten, was übrigens nach den Erfahrungen Höbers und anderer zu erwarten war, prüfte ich noch einmal einheitlich alle Salze mit Schweineblut durch. Die in der Arbeit enthaltenen Daten beziehen sich also auf die Veränderungen, die $^1/_2$ ccm 10 % Aufschwemmung nicht gewaschener Blutkörperchen vom Schwein in 10 ccm der zu untersuchenden Lösung bei Zimmertemperatur erleidet. — Zur Aufschwemmung der roten Blutkörperchen wie auch zur Ergänzung verdünnter Lösungen der Substanzen fand ich für meine Zwecke nur Kochsalz oder Ringersches Salzgemisch passend, da ich fand, daß andere Substanzen: Rohrzucker, Dextrose und Mannit gleichsinnig die Wirkung selbst sehr schnell und energisch wirkender Hämolytika hemmten oder aufhoben. Dies stimmt überein mit den Beobachtungen Handovskys (6), der für Saponinhämolyse, sowie Lugers (9), der für Chininhämolyse die Gegenwart von Kochsalz unentbehrlich fand. Braun ermittelte die Isotonie durch Bestimmung der Konzentration, die den Gefrierpunkt des Blutes — 0,56° hatte. Bekanntlich wirken an roten Blutkörperchen auch leicht hyper- und hypotonische Lösungen nicht sofort lösend, wie auch ich beobachtete; somit bestand eine Analogie zu den Quaddelversuchen. Es war also überflüssig, allzu ängstlich absolut genaue Isotonie einzuhalten. Die angewandten Substanzen waren rein in Pulverform, die Lösungen der organischen Stoffe waren stets neutral.

Ich begann mit bereits untersuchten Stoffen, Kokain und Novokain, um subjektiv die Empfindungen kennen zu lernen, die den Angaben der Literatur entsprechen.

Kokain. Novokain.

Aus dem Molekulargewicht für Cocainum hydrochloricum (Mol.-Gew. 339,45) ergab sich für die isosmotische Lösung der untere Wert von 5,2, der obere von 10,4 %. Der Versuch an roten Blutkörperchen zeigte, daß bei einer annähernd 6 %igen Lösung die geringste Einwirkung auf diese zustande kam (in den ersten 3 Stunden keine Hämolyse, nach 3 Stunden langsam einsetzende, nach $5^1/_2$ Stunden vollständige Hämolyse). Da Braun für eine 5,8 %ige Kokainlösung den Gefrierpunkt bei — 0,56 fand, bediente ich mich dieser Zahl. Kokainhydrochlorid ist also fast vollständig dissoziiert.

Für Novokainhydrochlorid (Mol.-Gew. 272) errechnete ich als unteren Wert 4,1, als oberen 8,2. Die Versuche mit Blut ergaben keine Aufschlüsse über die wahre isosmotische Konzentration, da 4, 5, 6 und 7,5 %ige wässerige Novokainlösungen sofortige Hämolyse hervorriefen; 5,5 % Novokain in 0,9 % NaCl zeigte nach 24 Stunden gar keine oder eben beginnende Hämolyse, während in 5,5, 4 und 2 %iger Lösung in 0,6 NaCl schon nach 3—5 Stunden fast völlige Auflösung eintrat. Ich bestimmte daher den Gefrierpunkt und fand mit Braun (1) eine Konzentration von 5,46 als isotonische Lösung. Novokain ist also geringer ionisiert als das Kokainsalz.

Versuch 4.

Injektion von Kokain Reaktion neutral)	Wirkung		Dauer in Minuten
	Wässerige Lösungen.		
10 % 0,2 ccm	Kein Injektionsschmerz, Quaddeln normal, sofort komplette tiefe Anästhesie. Auch 0,5 cm um die Quaddeln an einer Stelle 1,5 cm Aufhebung der Sensibilität (Diffusionswirkung). Nach 45 Minuten in den Randpartien bereits wieder Schmerz- und Druckempfindung vorhanden. Temperatursinn noch nicht zurückgekehrt. Im Zentrum noch nach $2^{1}/_{2}$ Stunden Hypästhesie vorhanden, Quaddel schwindet langsam.		150
8 % 0,2 ccm	Kein Injektionsschmerz, komplette Anästhesie der Quaddeln und $^{1}/_{2}$ cm darüber hinaus. Nach $1^{1}/_{4}$ Stunden letzter Rest von Hypästhesie verschwunden, Quaddeln normal, nach $1^{3}/_{4}$ Stunden verschwunden.		105
5,8 % 0,2 ccm	Sofortige Anästhesie, tiefste Schmerzlosigkeit, Aufhebung der Wärme- und Kälteempfindung, Druck- und Tastsinn nicht stark beeinträchtigt. 20 g nicht als Druck empfunden. Anästhesie nur im Quaddelbereich. Temperatursinn am längsten aufgehoben.		65
5 % 0,2 ccm	Tiefste Schmerzlosigkeit, Berührungsreize erst bei 7 g Belastung. Druck bei 17 g wahrgenommen. Gegen Schluß der Anästhesie wird kalt als warm und umgekehrt empfunden, wie auch nach den vorhergehenden Lösungen. Quaddel schwindet schnell.		55
	Wässerige Lösungen.	**Kochsalzhaltige Lösungen.**	
4 % 0,2 ccm	Kein Injektionsschmerz, vollständige Anästhesie, kein Schmerz bei 100 g Belastung. Als Schmerzempfindung bereits zurückgekehrt, noch Hypästhesie gegen Wärme, Dauer 1 Stunde, Quaddel bleibt etwas länger.	Unterschied in der Zeitdauer gegenüber der wässerigen Lösung. (Wirkung kürzer.)	35
3 % 0,2 ccm	Wie bei 4 %. Dauer 40 Minuten.	Wie oben.	25
2 % 0,2 ccm	Kein Injektionsschmerz. 2 g nicht als Druck wahrgenommen. Dauer 25 Minuten. Temperaturanästhesie 40 Minuten. Quaddel schwindet langsam.	Wie oben. Quaddel schwindet schnell.	18

Injektion von Kokain (Reaktion neutral)	Wirkung		Dauer in Minuten
1% 0,2 ccm	Wie oben bei 100 g kein Schmerz. Dauer 23 Minuten.	Bei 100 g kein Schmerz. Quaddel schwindet schnell.	15
0,5% 0,2 ccm	Wie oben. Quaddel bleibt länger, 20 Minuten.	Sensibilität nur wenige Minuten aufgehoben. Temperatursinn länger.	10
0,05% 0,2 ccm	Kein Injektionsschmerz, noch gute Anästhesie. 25 Minuten.	Vorübergehende Anästhesie einige Zeit nach der Injektion.	3
0,01% 0,2 ccm	Leicht. Quellungsschmerz, Anästhesie.	Keine deutliche Aufhebung, aber deutliche Abstumpfung der Sensibilität, Temperatur völlig gelähmt.	3
0,005% 0,2 ccm	Heftig. Quellungsschmerz, steigende Dauer der Anästhesie.	Kaum noch Hypästhesie, Temperatursinn erloschen, Tastsinn normal, Injektion schmerzlos.	—
0,0025% 0,2 ccm	Verlauf wie bei Injektion von Aqua destillata.	—	—
0,001% 0,2 ccm	—	Noch eben nachweisbar Temperatursinnabschwächung.	—
0,0008% 0,2 ccm	—	Verlauf wie bei Injektion von 0,9 NaCl.	—

Einige andere Versuche mit Kokain.

Injektion von Kokain (Reaktion neutral)	Wirkung
	Wässerige Lösungen.
20%	Auf intakte Haut geträufelt nach 10 Minuten keine Änderung der Sensibilität. Auf eine künstlich gesetzte Wunde: Anästhesie der Wunde und deren Umgebung 1—2 mm über den Wundrand (infolge Resorption und Diffusion), Wirkung rasch eintretend. Auf die intakte Lippenschleimhaut: Langsames Einsetzen einer 3/4 Stunden dauernden mittleren Hypästhesie, gegen Temperatureindrücke anfangs keine Empfindung. Am Ende der Wirkung wird kalt als warm empfunden. Beißen auf die Lippenschleimhaut erzeugt dumpfes Gefühl, keinen eigentlichen Schmerz, Schleimhaut fühlt sich pelzig an.
2,5%	Auf der Lippe langsames Eintreten einer Hypästhesie, Wirkung nach 1/2 Stunde abgelaufen.
0,5%	Nach 5 Minuten 10 Minuten Hypästhesie.
0,08%	Nach 7 Minuten ganz passagere Hypästhesie für Kälte.

Versuch 5.

Injektion von Novokain (Reaktion neutral)	Wirkung		Dauer in Minuten
	Wässerige Lösungen.		
10% 0,2 ccm	Bei der Injektion leichtes Hautkribbeln, sofortige Anästhesie, die nach 35 Minuten erloschen ist. Tastgefühl am wenigsten, Temperatursinn am längsten gelähmt. Quaddel bleibt länger bestehen.		35
7% 0,2 ccm	Schmerzlose Injektion, Druckgefühl für 5 g aufgehoben, nach 10 Minuten bereits wieder Druck empfunden. Nach 25 Minuten Hypästhesie noch vorhanden, Temperaturreize noch nicht empfunden, Quaddeln normal.		30
5,5% 0,2 ccm	Sofortige Anästhesie, Quaddeln nach 45 Minuten verschwunden.		25
	Wässerige Lösungen.	**Kochsalzhaltige Lösungen.**	
4% 0,2 ccm	Schmerzlose Injektion, bei 5 g Belastung keine Druckempfindung. Tastsinn bereits nach 15, Schmerzsinn nach 20 Minuten normal. Quaddeln nach 50 Minuten verschwunden.	Druckgefühl bis 4 g aufgehoben, Dauer der Anästhesie 18 Minuten, Quaddeln verschwunden nach 40 Minuten.	18
2% 0,2 ccm	Injektion schmerzlos. Anästhesie 20 Minuten.	Sofortige Anästhesie.	16
1% 0,2 ccm	Injektion schmerzlos. Steigende Anästhesiedauer. 23 Minuten.	Wie oben.	12
0,5% 0,2 ccm	Kein Injektionsschmerz. 25 Minuten.	Wie oben.	10
0,1% 0,2 ccm	Leichtes Hautkribbeln bei Injektion. Quaddel bleibt länger bestehen. 30 Minuten.	Schmerzlose Injektion. Quaddel schwindet schnell.	6
0,05% 0,2 ccm	Mittler. Injektionsschmerz. Dauer 30 Minuten.	Kurzdauernde Anästhesie.	5
0,025% 0,2 ccm	—	Kaum noch Anästhesie. Langsam eintretende Hypästhesie.	2
0,01% 0,2 ccm	Heftig. Injektionsschmerz wie bei Aqua destillata.	3 Minuten Hypästhesie gegen Temperaturreize, sonst Verhalten wie bei Injektion von 0,9% NaCl.	—
0,005% 0,2 ccm	—	Normale Sensibilität.	—

Obige Versuche bestätigen nochmals das bereits Bekannte. Am geringsten war immer der Druck- und Tastsinn gelähmt, am deutlichsten neben der Schmerzempfindung der Temperatursinn, der immer zuerst beeinträchtigt wurde und zuletzt wiederkehrte. Bemerkenswert war auch die Tatsache, daß beim Abklingen der Anästhesie Kälte- und Druckreize als Wärme empfunden wurden. Übrigens konnte dies Prof. Heubner auch für die Leitungsanästhesie bestätigen: Bei Gelegenheit von Anästhesie des Mandibularisnerven durch Novokain wurde in zwei Fällen übereinstimmend während des Abklingens der Anästhesie bei Berührung der Unterlippe durch kalte Speisen auf das deutlichste eine Wärmeempfindung erzeugt, was einen seltsamen Kontrast zu der normalen Kälteempfindung auf der nicht behandelten Lippenhälfte schuf. Die Erscheinung einer Hyperalgesie der Wärmenerven, d. h. Schmerzempfindung bei gelinden Wärmereizen, wie sie von Goldscheider (1), Braun (1) und Hacker (5) beschrieben wurde, habe ich an mir nicht beobachtet; vielleicht steht aber diese Erscheinung mit der von uns geschilderten in Zusammenhang.

Die unteren Wirkungsgrenzen (für Kokain bei 0,001, für Novokain bei 0,01 in NaCl) stimmen mit den Braunschen Ergebnissen überein; wie auch die Tatsache, daß bei 0,01 % Kokain, bei 0,1 % Novokain der Quellungsschmerz als leichtes Kribbeln zum Bewußtsein gelangt. Die Schleimhaut der Lippe war nur durch große Dosen von der Oberfläche aus zu anästhesieren (vgl. dazu andere Schleimhäute: Bloch 1, Lennander 1). Jedenfalls bewiesen die Versuche, daß äußerlich auf Schleimhäute applizierte Anästhetika in hoher Konzentration verabfolgt werden müssen, wenn man damit einen Effekt erzielen will (Braun, Swain, Bukofzer, Moure, Brindel und Rode 1).

IV. Hauptversuche.

A. Kodein. Dionin. Morphin.

Für Codeinum phosphoricum (Mol.-Gew. 397 + 36) ergab sich durch Berechnung als oberer Wert für die isotonische Konzentration 13,2 %, als unterer 6,6 %; für Dionin (Mol.-Gew. 349,45 + 36) 11,8 und 5,9 %; für Morphinum hydrochloricum (Mol.-Gew. 321,35 + 54) 11,6 und 5,8 %. Die Prüfung an roten Blutkörperchen ergab die überraschende Tatsache, daß Kodein in 6,6 und 4,4 %iger wässeriger Lösung in den ersten 10 Stunden, 8,8 % in 24 Stunden keine Hämolyse hervorrief, während die Morphin- und Dioninlösungen in den ersten 2—4 Stunden fast vollständige Auflösung bewirkten.

Dieses Ergebnis veranlaßte eine weitere Untersuchung von Dionin- und Kodeinsalzen, bei der sich herausstellte, daß die Wirkung der Alkaloide selbst auf die roten Blutkörperchen nur quantitativ voneinander unterschieden ist, daß dieselbe aber sehr von den jeweiligen Säureanionen beeinflußt wird: Chlorid begünstigt, Phosphat und Sulfat hemmen die Hämolyse. Genauere Mitteilung dieser Versuche sei einer besonderen Publikation vorbehalten.

Die Versuche zeigen, daß bei dem berechneten unteren Werte für die isotonische Konzentration und etwas oberhalb die geringste Beeinflussung der roten Blutkörperchen durch Codeinum phosphoricum eintritt. Daher nahm ich als isotonische Konzentration etwa 8% an und glaubte recht zu tun, auch für Dionin und Morphin eine Zahl etwas oberhalb des errechneten unteren Wertes als Konzentration der isosmotischen Lösung anzunehmen. Die Dissoziation ist also auch bei diesen Alkaloidsalzen sehr weitgehend.

Versuch 6.

Injektion von 0,2 ccm Dionin (Reaktion neutral)	Wirkung		Dauer in Minuten
	Wässerige Lösungen.		
10%	Injektion schmerzlos. Nur leichtes Kribbeln. Sofortige Anästhesie. Nach 60 Sekunden entwickelt sich schnell eine fünfmarkstückgroße, unregelmäßig gezackte Urtika um die eigentliche Quaddel, steht in gleicher Höhe mit derselben, so daß die Injektionsquaddeln nur noch durch die Anästhesie von der nicht anästhetischen Sekundärquaddel zu trennen ist. Die Gesamtquaddel erhebt sich fast $^1/_2$ cm über das Hautniveau. Die Umgebung ist in Handtellergröße gerötet. Starker Juckreiz in der ganzen Umgebung. Quaddel und Rötung geht langsam zurück, verschwunden nach 65 Minuten.		35
8%	Kein eigentlicher Injektionsschmerz. Auftreten der Sekundärquaddel in Markstückgröße.		30
6%	Injektion schmerzlos mit sofortiger Anästhesie in der Quaddel und Eintreten der sekundären Reizerscheinungen, Quaddeln dreimarkstückgroß, Temperatursinn wie auch vorher bis zum Schluß gelähmt, zeitweilig trotz Anästhesie Hyperästhesie gegen Wärme.		25
	Wässerige Lösungen.	Kochsalzhaltige Lösungen.	
4%	Kein Injektionsschmerz. Sekundärquaddeln zweimarkstückgroß, Rötung der Umgebung etwas geringer. Dauer 20 Minuten.	Urtika einmarkstückgroß, Hautrötung und Juckreiz wie nebenan.	20
2%	Kein Injektionsschmerz, Reizerscheinungen etwas geringer. Dauer 20 Minuten.	Sekundärquaddel einmarkstückgroß, schnelleres Schwinden der Sekundärerscheinungen und der Quaddel.	18

Injektion von 0,2 ccm Dionin (Reaktion neutral)	Wirkung		Dauer in Minuten
1%	Kein eigentlicher Injektionsschmerz, Eintreten der Sekundärveränderungen 3 Minuten nach der Injektion. Dauer 20 Minuten.	Keine Urtikabildung.	12
0,5%	Leichtes Kribbeln bei der Injektion, Urtikabildung geringer, aber ganz gute Anästhesie. Dauer 20 Minuten.	Urtika erst 3 Minuten nach der Einspritzung auftretend, Anästhesie langsamer beginnend.	9
0,1%	Gering. Injektionsschmerz. Nur ganz geringe urtikarielle Umrandung der Quaddel. Dauer 23 Minuten.	Urtika pfenniggroß, Injektion schmerzlos, kaum noch Reizerscheinungen.	3
0,05%	Ziemlich heftiger Injektionsschmerz mit nach 5 Minuten auftretender Quaddelumsäumung. Anästhesie gut. Quaddel erst 1/2 Stunde später verschwindend. Dauer 25 Minuten.	Injektion schmerzlos, keine Anästhesie mehr, außer für Temperatur auf 3 Minuten. Urtikarielle Umrandung der Quaddeln angedeutet.	—
0,01%	—	Wirkung wie bei 0,9% NaCl. Letzter Rest von Sekundärerscheinungen geschwunden. Quaddel vergeht schnell.	—

Versuch 7.

Injektion von Codein. phosphoric. (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
	Wässerige Lösungen.	
10%	Leichtes Kribbeln bei der Injektion, sofortige Anästhesie, dann Urtikabildung von Dreimarkstückgröße rings um die Quaddeln, darum handtellergroße Rötung. Anästhesie nur auf die Quaddel beschränkt, starkes Juckgefühl in der Peripherie. Hyperästhesie gegen Wärmereize am Schlusse der Anästhesie, Quaddel schwindet nach 1 Stunde.	25
8%	Injektion schmerzlos, leichtes Kribbeln, dann Reizerscheinungen in der Umgebung.	20

Injektion von Codein. phosphoric. (Reaktion neutral)	Wirkung		Dauer in Minuten
6%	Leichtes prickelndes Gefühl bei der Injektion, dann sofortige Anästhesie, Druck- und Tastsinn weniger gelähmt, nach 60 Sekunden Bildung einer markstückgroßen Urtika, die nicht anästhetisch ist.		18
	Wässerige Lösungen.	Kochsalzhaltige Lösungen.	
4%	Mäßig. Injektionsschmerz. Reizerscheinungen geringer. Dauer 17 Minuten.	Kleinere Urtikabildung.	15
2%	Mittlerer Schmerz bei der Injektion, geringere und niedrigere Urtikabildung, Quaddel schwindet langsamer. Dauer 20 Minuten.	Kein Injektionsschmerz.	10
1%	Heftig. Injektionsschmerz, sekundäre Erscheinungen geringer. Dauer 22 Minuten.	Kleine urtikarielle Umrandung 2 Minuten nach der schmerzlosen Injektion, Quaddel schwindet schnell.	4
0,5%	—	Eben noch nachweisbare Sekundärquaddel, nur noch Temperatursinn gelähmt.	—
0,25%	—	Keine Urtikabildung mehr, normale Sensibilität.	—

Versuch 8.

Injektion von Morphinum hydrochloricum (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
	Lösungen sämtlich isotonisch.	
7,5%	Bei der Injektion leichtes Kribbeln, keine Schmerzhaftigkeit, sofortige Anästhesie für Schmerz und Temperaturempfindung. Tast- und Drucksinn nur wenig abgeschwächt, sofort nach der Injektion Einsetzen zentraler Erscheinungen, nach 3 Minuten Quaddelbildung dreimarkstückgroß, Schmerzempfindung nicht sehr tief gelähmt. Hin und wieder Hyperästhesie gegen Wärme, wenn man ein mit warmem Wasser gefülltes Reagenzglas fest auf die Quaddel aufdrückt, auf normaler Haut ruft dieses Vorgehen keine andere Empfindung als lauwarm hervor, Rötung um die Urtika, die sehr hoch ist (1/2 cm), kleinfleckig rings um den Arm. Starker Juckreiz, Anästhesie nach 15 Minuten völlig erloschen. Quaddel bleibt 1 Stunde länger bestehen (zentrale Erscheinungen erst nach 6 Stunden zurückgehend): Schwindel, Nausea, Mattigkeit, Müdigkeit, obschon Maximaldosis nicht überschritten.	15

Injektion von Morphinum hydrochloricum (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
2,5 + 0,45 % NaCl	Leichtes Prickeln bei der Injektion, Quaddelbildung kleiner, bei 100 g Belastung kein Schmerz.	8
1 + 0,8 % NaCl	Quaddelbildung pfenniggroß, langsam einsetzende Anästhesie, Rötung viel geringer, fünfmarkstückgroß.	3
0,5 + 0,8 % NaCl	Injektion schmerzlos, Sensibilität nicht wesentlich beeinträchtigt, nur gegen Kältereize, Abschwächung bis Aufhebung der Empfindung, undeutliche Quaddelumrandung, Quaddel schwindet schnell.	—

Die drei untersuchten Opiumalkaloide zeigten in ihrer pharmakologischen Wirkung ziemliche Übereinstimmung. Allen dreien war die charakteristische Reizerscheinung gemeinsam, die außer dem leicht prickelnden Gefühl bei der Einspritzung auch isotonischer Lösungen in der Urtikariabildung, der Hautröte und dem oft intensiven Juckreiz bestanden. Die Sekundärquaddel, die sich immer einige Sekunden oder Minuten je nach Mittel oder Konzentration nach der Injektion einstellte, war immer sehr unregelmäßig gestaltet, oft mit zentimeterlangen schmalen Ausläufern (Lymphbahnen?). In höheren Konzentrationen verschmolz diese Sekundärquaddel mit der eigentlichen Injektionsquaddel und erhob sich gleich hoch über das Hautniveau. Bei niederer Konzentration ließ sich einige Male die Injektionsquaddel, von der sie umgebenden durch die weißere Färbung und größere Erhabenheit differenzieren. Beachtenswert war die Hyperästhesie gegen Wärme, die auftrat, wenn man mäßig warme Reagenzgläschen gegen die Quaddel anpreßte, während bei nur leichtem Berühren derselben gar keine, bei Druck auf die normale Haut die der Temperatur entsprechende Empfindung auftrat.

Die Versuche bestätigen die Resultate, die Akil Moukhtar (13) bei seinen Tieren gefunden hat. Dionin wirkt besser als Morphin und Kodein. Letzteres wieder besser, besonders tiefer als Morphin (nach Macht usw. 10 soll allerdings Morphin besser wirken als Kodein, doch lassen die angewandte Methode wie die mitgeteilten Zahlen Einwände gegen diesen Schluß zu). Die untere Wirkungsgrenze fand ich für Dionin bei 0,05, für Kodein und Morphin bei 0,5 % in Kochsalzlösung. Während wässerige Dioninlösungen erst bei 0,5—0,1 % den Quellungsschmerz durchdringen lassen, vermag Kodein bereits bei 4—2 % diesen nicht mehr zu unterdrücken. Die lokalanästhetische Wirkung des Morphins war sehr gering, eine komplette Anästhesie wurde nicht erreicht, daher gelingt es

nur schwer, die Wirkung am Tier zu demonstrieren und es erklärt sich somit auch, daß Kobert (13), Meyer-Gottlieb (13) u. a. dem Morphin jeglichen lokalen Einfluß absprechen. Die Versuche am Menschen beweisen unzweifelhaft eine gewisse lokalanästhetische Wirkung des Morphins, wie auch schon Macht, Johnson und Bollinger (10) gezeigt haben.

Die Ansicht Hackers, daß die Morphinchloridanästhesie ausschließlich auf Wirkung der abgespaltenen Salzsäure zu beziehen sei, scheint mir nicht berechtigt; denn die von ihm zum Vergleich herangezogene 0,02 %ige Lösung der Morphinbase ist natürlich zu schwach konzentriert, um wirksam sein zu können. Als ein Argument gegen Hackers Ansicht möchte ich noch anführen, daß ich beim Kodein eine Reihe selbstbereiteter Salze (Phosphat, Sulfat, Chlorid, Azetat) verglichen und keinerlei Unterschied der Wirkung gefunden habe, obwohl doch die hydrolytisch abgespaltene Säure recht verschiedene Beträge erreicht haben müßte.

Die lokale Wirkung des Morphins rechtfertigt aber wegen ihrer geringen Dauer nicht den Vorschlag Nothnagels und Roßbachs, die Einspritzungen gleich am Orte des Schmerzes zu machen, um so gewiß die Schmerzempfindung zu lähmen, vielmehr ist der Auffassung Poulssons beizupflichten, der sagt, die Hauptlinderung des Schmerzes sei dem sedativen zentralen Einflusse des Morphiums zuzuschreiben, da ja auch, wie ich selbst fand, die zentrale Wirkung die lokale weit überdauert. Über Reizerscheinungen fand ich bei den Tierexperimentatoren nichts. Braun dagegen spricht von insektenstichartigen Reizerscheinungen, die er an sich selbst bei Injektion von Morphium, Kodein, Peronin und Tropakokain beobachtete. Daß diese durch Dionin besonders stark hervorgerufene Erscheinung in der Augenheilkunde therapeutisch verwandt wird, ist allgemein bekannt.

B. Chininsalze. Urethan.

Zur Untersuchung aus der Chininreihe gelangten mehrere Salze: Chininum hydrochloricum und bihydrochloricum, beide einzeln und auch gepaart mit Urethan und Harnstoff, und schließlich Vuzin, Optochin und Eukupin. Um ein deutliches Bild von der Wirkung der Chininsalzgemische zu bekommen, habe ich auch Harnstoff und Urethan einzeln untersucht.

Für Chininum muriaticum (Mol.-Gew. 360,45) mußte der berechnete untere Wert für die isosmotische Konzentration 5,7 % schon deshalb gewählt werden, weil er bereits über der Sättigungsgrenze liegt. Es löste sich in dieser Konzentration von 5,7 % erst beim Erwärmen, fiel aber nach mehreren Tagen wieder aus. An Blutkörperchen vom Schwein war bald nach Einwirkung der 5,7 %igen Lösung fast völlige Hämolyse eingetreten; beim sauren Chininhydrochlorid (Mol.-Gew. 396,9) trat infolge der sauren Reaktion bei ganz geringer Konzentration völlige Auflösung ein.

Harnstoff ist bekanntlich gegenüber roten Blutkörperchen osmotisch unwirksam. Urethan verhält sich ebenso: es hämolysierte in der isotonischen Konzentration 2,7, sowie in 1,8 % sofort, dagegen zeigten die gleichprozentigen Urethanlösungen in 0,9 % NaCl keine Auflösung nach 24 Stunden.

Vuzin, Optochin und Eukupin wurden wegen ihrer stark nekrotisierenden Eigenschaft (Schöne 16) in isotonisch gemachten Lösungen mit geringem Prozentgehalt an den genannten Stoffen untersucht. Die 1%igen Lösungen von Optochin und Vucin in physiologischer Kochsalzlösung riefen in 6 Stunden keine Hämolyse hervor, wohl dagegen Eukupin wegen seiner sauren Reaktion.

Versuch 9.

Injektion von Chininum hydrochloricum (Reaktion schwach alkalisch)	Wirkung	Dauer in Minuten
	Wässerige Lösung.	
5,7%	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie für alle Gefühlsqualitäten, starkes Stechen mit der Nadelspitze wird nicht mehr als Schmerz empfunden. Anfangs keine sichtbaren Reizerscheinungen. Normale Sensibilität kehrt nicht zurück. Am nächsten Tage entzündliche Infiltration, nach 2 Tagen Exsudation unter die Epidermis. Gewebsdefekt fast so groß wie beim Ätzschorf mit Karbolsäure.	—
	Kochsalzhaltige Lösungen.	
1%	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie, Quaddel bis auf einen weißlich verfärbten Fleck im Zentrum normal. Geringe Rötung um die Quaddel. Dauer der Anästhesie in der Peripherie der Quaddel fast 1 Stunde, im Zentrum noch länger. Die Gewebsschädigung geht restlos zurück.	60
0,5%	Sofortige Anästhesie, Quaddeln normal, umgebende Rötung geringer, Dauer der Anästhesie 30 Minuten, im Zentrum länger.	30
0,1%	Sofortige Anästhesie, wenn auch weniger tief, Zentrum zeigt längere Zeit Hypästhesie.	23
0,05%	Langsamerer Eintritt der Anästhesie, 15 Minuten Dauer, Quaddeln normal, im Zentrum Schwinden der Anästhesie zur selben Zeit wie in der Peripherie.	15
0,025%	Langsames Eintreten einer Hypästhesie für 100 g Belastung auf 10 Minuten. Anästhesie für Wärme.	10
0,01%	Keine Anästhesie, keine Rötung.	—

Versuch 10.

Injektion von Vuzinum hydrochloricum (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
	Nur kochsalzhaltige Lösungen.	
1%	Bei der Injektion kein Schmerz, aber einige Sekunden danach mittlere Schmerzempfindung, dann Anästhesie um die Quaddel, Urtikabildung und Rötung. Starke Schwellung der Umgebung, im Zentrum der Quaddel ein bläulicher Fleck, Anästhesiedauer im Zentrum länger, in der Peripherie 1 Stunde, nach Tagen bildet sich an der Einstichstelle ein steriler erbsengroßer Abszeß (infolge der Gewebsnekrose) s. Schöne (16).	—
0,2%	Kein Schmerz nach der Injektion, noch deutliche urtikarielle Umrandung und Rötung. Ödem. Anästhesie einige Sekunden nach der Injektion einsetzend. Im Zentrum länger dauernd.	28
0,05%	Injektion schmerzlos, geringe Urtika und Rötung. Nach kurzer Zeit vorübergehende Hypästhesie, im Quaddelzentrum dagegen Anästhesie, die nach 10 Minuten auch in Hypästhesie übergeht.	10
0,01%	Injektion schmerzlos, Urtika unregelmäßig, pfenniggroß, Rötung und Ödem noch deutlich, im Zentrum Anästhesie.	5
0,005%	Geringe urtikarielle Umrandung nur an der Einstichstelle, für 3 Minuten leichte Anästhesie.	—

Versuch 11.

Injektion von Optochinum hydrochloricum (Reaktion schwach alkalisch)	Wirkung	Dauer in Minuten
	Nur kochsalzhaltige Lösungen.	
5%	Pfenniggroße Urtikaria um die Quaddeln, Schwellung und Rötung mäßigen Grades, kein Schmerz, sondern sofortige Anästhesie, die im Zentrum der Quaddel befindliche weiß-trockene anämische Stelle fällt nach einigen Tagen als trockener Schorf mit Hinterlassung eines erbsengroßen Hautdefektes ab.	—

Injektion von Optochinum hydrochloricum (Reaktion schwach alkalisch)	Wirkung	Dauer in Minuten
2,5%	Erscheinungen geringer wie bei Injektion mit 5%iger Lösung.	—
1%	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie, im Zentrum länger. Äußerlich außer leichter Rötung keine sichtbare Gewebsschädigungen, Quaddel geht nach einigen Stunden restlos zurück. Anästhesie im Zentrum dauert aber länger, in der Peripherie 1 Stunde.	60
0,5%	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie 45 Minuten.	45
0,25%	Sofortige Anästhesie, Quaddel außer leichter Rötung ohne Befund.	35
0,1%	Anästhesie tritt erst nach einigen Sekunden auf.	25
0,05%	Wie bei 0,1%.	20
0,025%	Nach 35 Sekunden Hypästhesie für 10 Minuten.	10
0,01%	Wie vorher.	5
0,005%	Keine anästhetische Wirkung mehr.	—

Versuch 12a.

Injektion von Urethan (Reaktion neutral)	Wirkung		Dauer in Minuten
	Wässerige Lösungen.		
2,7%	Leichtes Kribbeln bei der Injektion, Quaddeln im Zentrum bläulich verfärbt, sofortige Anästhesie, die 15 Minuten anhält, dabei aber ziehende Schmerzen in der Umgebung. Die Gewebsschädigung war reversibel; Abschilferung kleiner trockener Epidermisschüppchen. Zentrum länger anästhetisch.		—
2%	Noch leichte Gewebsschädigung im Zentrum der Quaddel, reversibel.		—
	Wässerige Lösungen.	Kochsalzhaltige Lösungen.	
1%	Injektionsschmerz, dann Hypästhesie für 50 g, dann 20 Minuten Anästhesie, darauf wieder Hypästhesie. Von der Injektion bis zum Erlöschen jegliche Hypästhesie 40 Minuten. Quaddeln normal.	Leichtes Kribbeln, langsam einsetzende Anästhesie für Temperatur. Hypästhesie gegen 100 g Belastung, Tastgefühl kaum beeinträchtigt, Quaddeln normal.	15
0,5%	Injektionsschmerz, geringe Anästhesie für 20 Minuten, im Zentrum 10 Minuten länger.	Schmerzlose Injektion, Quaddeln normal, keine Beeinträchtigung der Sensibilität.	—

Versuch 12b.

Injektion von Chinin-Urethan (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
	Nur kochsalzhaltige Lösungen.	
2,8 + 1,25 %	Geringer Injektionsschmerz, sofortige langdauernde und tiefe Anästhesie, leichte Rötung in der Umgebung der Quaddeln mit diffuser Schwellung. Noch nach 3 Tagen in der Mitte der Quaddel rötliche Stelle, leichte Infiltration. Rückgang ohne Defekt.	—
1,4 + 0,63 %	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie in der Quaddelmitte, blaurote stecknadelkopfgroße Verfärbung. Nach 3/4 Stunden in der Peripherie keine Anästhesie, während im Zentrum noch 1 Stunde länger Anästhesie bzw. Hypästhesie herrscht. Gewebsschädigung reversibel.	—
1 + 0,45 %	Kein Injektionsschmerz, Quaddel bis auf Stelle am Zentrum normal, kein Hautdefekt später.	38
0,5 + 0,225 %	Zentrale Schädigung sehr gering, geht schon während der Anästhesie zurück, am Ende derselben Quaddel normal.	32
0,25 + 0,113 %	Langsames Eintreten der Anästhesie.	23
0,1 + 0,04 %	» » » »	21
0,05 + 0,022 %	Nach 5 Minuten tritt eine 14 Minuten dauernde Anästhesie ein.	14
0,025 + 0,011 %	Dauer der spät einsetzenden Anästhesie 12 Minuten, Anästhesie sehr oberflächlich, komplett nur für Wärme- und Kältesinn.	12
0,01 + 0,004 %	7 Minuten Hypästhesie gegen Schmerz bei 100 g Belastung, Anästhesie gegen Temperatur.	7
0,005 + 0,002 %	Nur für Wärme leichte Hypästhesie.	—
	Sämtliche Quaddeln dieser Versuchsreihe bleiben längere Zeit bestehen, heilen aber ohne Gewebsveränderung ab, nur leichte kleienförmige Epithelabschürfung auf der Quaddel wird beobachtet.	

Versuch 13.

Injektion von Chininum bihydrochloricum (Reaktion leicht sauer)	Wirkung
6 %	Injektion kaum schmerzend, sofortige Anästhesie, tiefe Nadelstiche werden nicht als Schmerz empfunden, nach 1 1/2 Stunden Abflauen der Anästhesie; nur im Zentrum längere Zeit noch Anästhesie. Quaddel geht mit der Anästhesie ins Hautniveau zurück. Im Zentrum aber noch am nächsten Tage leicht gerötete unempfindliche Stelle sichtbar, die aber ohne Komplikation oder Defektbildung vergeht.

Versuch 14.

Injektion von Eucupinum bihydrochloricum (Reaktion leicht sauer)	Wirkung	Dauer in Minuten
	Nur kochsalzhaltige Lösungen.	
4%	Ziemlich lebhafter Schmerz bei der Injektion, erst dann Anästhesie, das Zentrum der Quaddel ist weißlich, später rot, um die Quaddel eine pfenniggroße Urtikaria, in der leichte Hypästhesie vorherrscht. Darum Hautrötung und Schwellung. Nach einigen Tagen entwickelt sich ein steriler Abszeß und ein kirschgroßer Hautdefekt.	—
2%	Mittlerer Injektionsschmerz, der nach einigen Sekunden einer Anästhesie Platz macht. Die Verfärbungen der Hautquaddeln nicht mehr so deutlich, aber noch nach einigen Tagen derbes Infiltrat.	—
1%	Mittlerer Injektionsschmerz, Urtikaria noch deutlich, keine bleibende Gewebsschädigung, Anästhesie 1 Stunde.	60
0,5%	Leichter Injektionsschmerz, geringe urtikarielle Umrandung, gute Anästhesie.	45
0,25%	Geringes Kribbeln bei der Injektion, schwache Urtikaria mit nur noch geringer Rötung.	35
0,1%	Wie vorher.	23
0,01%	Kein Injektionsschmerz, nach 1 Minute beginnt oberflächliche Hypästhesie, die langsam in Anästhesie übergeht.	—
0,05%	Kein Injektionsschmerz, einige Minuten Anästhesie.	—
0,001%	Nur noch ganz passagere Hypästhesie.	—

Versuch 15a.

Injektion von Harnstoff	Wirkung
1,8%	Nur leichtes Kribbeln, kein Schmerz bei der Injektion zum Unterschied von der Wirkung bei Aqua destillata. (Obgleich gegen rote Blutkörperchen diese Harnstofflösung und Wasser dasselbe Verhalten zeigen. Anscheinend besitzt Harnstoff gegenüber Gewebsbestandteilen, besonders sensiblen Nerven, eine gewisse osmotische Wirksamkeit.) Die Quaddel ist normal, es setzt langsam eine Anästhesie von 13 Minuten ein, die Quaddel schwindet schnell.
1,8 + 0,9% NaCl	Keine Wirkung.

Versuch 15b.

Injektion von Chininum bihydrochloricum carbamidatum (schwachsaure Reaktion)	Wirkung		Dauer in Minuten
Ch H	Wässerige Lösung.		
3% + 0,9%	Injektion nicht schmerzend, leichtes Kribbeln, leichte Rötung in der Umgebung, sofortige Anästhesie, kein Hautdefekt, im Zentrum aber längere Anästhesie.		60
	Wässerige Lösungen.	Kochsalzhaltige Lösungen.	
1,5% + 0,45%	Kein Injektionsschmerz, gute Anästhesie, Quaddel später im Zentrum noch etwas hypästhetisch. Dauer 50 Minuten.	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie, im Zentrum länger dauernd, auch hier geringe Rötung.	—
0,5% + 0,15%	Im Zentrum nach Abklingen der Wirkung ebenfalls normales Empfinden. Dauer 46 Minuten.	In der ganzen Quaddel 40 Minuten Anästhesie.	40
0,13% + 0,04%	Kein Injektionsschmerz, Quaddeln normal. Dauer 40 Minuten.	Langsames Eintreten der Wirkung, Anästhesie nicht so tief wie vorher, Quaddel schwindet schnell.	20
0,025%	Beginnender Injektionsschmerz, Quaddel normal, aber länger bestehen bleibend. Dauer 30 Minuten.	Kein Injektionsschmerz, nach 3 Minuten Anästhesie für Temperatur, Hypästhesie für die übrigen Empfindungsqualitäten.	10
1,005% + 0,00023%	—	Keine deutliche Hypästhesie für Wärme mehr, Quaddel schwindet schnell.	—

Das Ergebnis obiger Versuche beweist nochmals, daß Chininsalze außerordentlich gute Anästhetica wären, wenn die Anästhesie nicht durch eine mehr oder minder große Gewebsschädigung erkauft würde. Ein Teil der langdauernden Anästhesie wird auch wohl auf Kosten dieser Schädigung zustande kommen. Am stärksten war die Gewebsalteration bei Vuzin, Eukupin und Chinin. hydrochloricum; bei diesen Mitteln bleibt ein großer Hautdefekt als Folge der Injektion von Lösungen über 4—5% zurück. Bei allen Salzen war bei 1% ungefähr eine Konzentration erreicht, bei der gröbere Hautveränderungen nicht mehr auftraten. Geringere gewebsirritierende Wirkungen

hatte Vuzin z. B. noch bei 0,005 %. Nur zu geringem Teile konnte die Gewebsnekrose durch Urethanzusatz zu Chinin. hydrochloricum vermieden werden, obgleich allerdings Urethan bis zu 1% selbst eine leichte aber durchaus reparabele Schädigung bewirkte. Die Anästhesie war durch die Urethanbeimischung nicht wesentlich verschoben. Noch besser konnten diese üblen Nebenerscheinungen durch Verwendung von Chininbihydrochlorid umgangen werden. Jedoch auch hier wie bei dem von englischen und amerikanischen Forschern (Hertzler 1) eingeführten sauren Chininharnstoff war eine geringe Reizung der Gewebe zu beobachten, vielleicht unterstützt durch die schwachsaure Reaktion des Mittels; das Vorhandensein einer Beeinträchtigung der Gewebe bei höherer Konzentration ließ sich bei diesem Salzgemisch nur aus der im Zentrum der Quaddel länger dauernden Anästhesie vermuten.

Dieses immerhin günstige Resultat konnte Thibauld (1) veranlassen, genanntes Salz als Lokalanästhetikum in die Praxis einzuführen, und das zumal, da von verschiedenen Autoren (z. B. Wiki 18) die Behauptung ausgesprochen wurde, Chininhydrochloridharnstoff sei bei gewissen Halsrachenoperationen dem Kokain vorzuziehen. Auf Grund obiger Erfahrungen, die von vielen Autoren (Braun bereits 1897) geteilt werden, sollte man sich doch fragen, ob nicht durch die leichte Gewebsalteration der Heilverlauf ungünstig beeinflußt werde. In der Tat liegen auch Mitteilungen von Klinikern vor, die mehrere Male bei der Chininanästhesie Exsudationen ins Gewebe bekamen, die die primäre Heilung vereitelten. Akil Moukhtar (13), der mit den sauren Salzen Tiere operierte, hat dagegen niemals Reizerscheinungen beobachtet, dagegen liegen Äußerungen über Heilverzögerung infolge Gewebsschädigung nach Eukupininjektion von Picard (14) und Morgenroth usw. (12) vor. Jedenfalls ist es anzuraten, in der Praxis nie über Konzentrationen von 1 : 100 hinauszugehen (Ephraim, Schepelmann 1). So gibt auch Ephraim (1) eine Lösung von 1% Chin. bimur. carbamid. in Verbindung mit 2% Antipyrin zur Anästhesierung der oberen Luftwege an.

C. Antipyretica: Antipyrin, Pyramidon, Melubrin.

Aus der Antipyringruppe wählte ich Antipyrin, Pyramidon und Melubrin. Antipyrin (Mol.-Gew. 188) hat bei 5,6, Pyramidon (Mol.-Gew. 231) bei 6,81 seine berechnete isosmotische Konzentration. Antipyrin und Pyramidon ergaben in 7,8, 5,6, 3,9 und 6,8 4,7%igen Lösungen sofortige Auflösung der roten Blutkörperchen; 5,6 Antipyrin und 6,8 Pyramidon[1]) in 0,9 NaCl zeigten selbst nach 24 Stunden keine Veränderungen an den roten Blutkörperchen. Demnach finden wir ein dem Harnstoff ähnliches Verhalten. Dagegen zeigte Melubrin,

1) In der Hitze gelöst, übersättigt!

das antipyrinaminomethansulfosaure Natrium, bei 9% (oberer Wert berechnet für Isotonie) in 24 Stunden keinerlei schädigende Wirkungen auf die roten Blutkörperchen. Offenbar hängt dies mit dem Anioncharakter der wirksamen Atomgruppierung zusammen. Die Injektionen ergaben folgendes:

Versuch 16a.

Injektion von Antipyrin (Reaktion neutral)	Wirkung
	Wässerige Lösungen.
10%	Mittlerer Injektionsschmerz, sofortige Hypästhesie, Tastsinn weniger gelähmt, Berühren der Haare gegen den Strich noch wahrzunehmen, dann Anästhesie, Druckgefühl für 5 g Belastung aufgehoben, nach 2 Minuten geringe Rötung und urtikarielle Umrandung. Anästhesie in der Peripherie der Quaddel nach 60 Minuten nachlassend, im Zentrum noch mehrere Stunden Hypästhesie und Rötung.
8%	Injektion gering schmerzend, sonst Befund wie oben.
5,6%	Geringer Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie, Reizerscheinungen etwas geringer wie oben, nach 45 Minuten Anästhesie in der Peripherie verschwunden.
5%	Geringer Injektionsschmerz, Reizerscheinungen wie oben, Anästhesie 50 Minuten in der Peripherie, im Zentrum länger, später Rötung des zentralen Quaddelabschnittes.
2,5%	Größerer Injektionsschmerz, Erscheinungen wie oben, Peripherie nach 30 Minuten normal empfindlich, langsameres Verschwinden der peripheren Rötung.
1%	Starker Injektionsschmerz, Reizerscheinungen geringer, 25 Minuten Anästhesie, urtikarielle Umrandung fehlt.
0,5%	Quellungsanästhesie verbunden mit geringen Reizerscheinungen, hervorgerufen durch Antipyrin.

Versuch 16b.

Injektion von Antipyrin, aufgelöst in 0,9% NaCl (Reaktion neutral)	Wirkung
	Kochsalzhaltige Lösungen.
5,6%	Bei der Injektion nur geringes Prickeln, sofortige Anästhesie, Dauer derselben 10 Minuten, Quaddel normal, ohne Reizerscheinung, geht schnell zurück, hinterläßt aber geringe Rötung.

Injektion von Antipyrin, aufgelöst in 0,9% NaCl (Reaktion neutral)	Wirkung
4%	Kein Injektionsschmerz, nur ganz geringe Anästhesie für 6 Minuten, Quaddel ohne Befund.
2%	Keine Anästhesie, nur 5 Minuten Hypästhesie.
1%	Schmerzlose Injektion, anfangs geringe Hyperästhesie, dann folgend Hypästhesie für 3 Minuten, Quaddelzentrum am Ende gering gerötet, Urtikabildung wird nicht beobachtet.
0,5%	Außer geringen Reizerscheinungen keine Veränderung der Empfindung, später noch leichte Rötung im Zentrum der Quaddel.

Versuch 17a.

Injektion von Pyramidon (Reaktion neutral)	Wirkung
	Wässerige Lösungen.
6% übersättigte Lösung	Heftig schmerzende Injektion, sofortige Anästhesie, um die gerötete Umgebung der Quaddel entwickelt sich eine pfenniggroße Urtika, nach 3/4 Stunden Anästhesie in der Peripherie erloschen. Im Zentrum noch nach 24 Stunden Hypästhesie und Rötung.
4%	Injektion schmerzhaft, Reizerscheinungen abnehmend, sofortige Anästhesie, die in der Peripherie 40 Minuten anhält.
2%	Injektion nur wenig schmerzend, sofortige Anästhesie (35 Minuten), die von der Peripherie zum Zentrum allmählich schwindet, Rötung der Quaddel etwas geringer.
1%	Injektion noch schmerzhaft, nach kurzer Zeit Beginn der Anästhesie (30 Minuten), geringe Rötung im Zentrum der Quaddel nach Ablauf der Anästhesie noch nachweisbar.

Versuch 17b.

Injektion von Pyramidon in 0,9%iger Kochsalzlösung (Reaktion neutral)	Wirkung
	Kochsalzhaltige Lösungen.
5%	Injektion nur gering schmerzend, sofortige Anästhesie für 10 Minuten, Quaddel an sich normal, hinterläßt nur geringe Rötung.
4%	Bei Injektion nur wenige Minuten Anästhesie wie bei 4% Antipyrin in 0,9 NaCl.
2%	Keine Anästhesie, leichte Hypästhesie.

Versuch 18.

Injektion von Melubrin (Reaktion neutral)	Wirkung
	Wässerige Lösung.
9%	Injektion nicht schmerzhaft, aber nachträglich doch kribbelndes Gefühl in der Umgebung, um die Quaddel herum leichte Rötung, anfangs keine Anästhesie, dann nach 80 Sekunden langsames Einsetzen der Hypästhesie, gegen Wärme Anästhesie. Ganz geringe urtikarielle Umsäumung der Quaddel, später entwickelt sich eine, wenn auch sehr geringe Rötung im Zentrum, absteigend in der Konzentration bekommt man von isotonischen Lösungen überhaupt keine Wirkung mehr auf die Nervenendorgane, während die wässerigen Lösungen schließlich eine Anästhesie geben, was dann aber wohl größtenteils auf Grund der hypotonischen Eigenschaft geschieht. Einige Tage alte wässerige Melubrinlösungen zeigen andere wie oben erwähnte Wirkungen. Der Effekt kennzeichnet sich dann hauptsächlich durch eine länger dauernde Anästhesie, im allgemeinen gleicht er der wässerigen Antipyrinlösung. Wahrscheinlich ist das ganze dann nur eine Antipyrinwirkung, da das Melubrin in wässerigen Lösungen bekanntlich sehr schnell zerfällt (Pharmazeut. Zeitg. 1912, S. 233).

Nach den Ergebnissen der Anästhesierungsversuche und dem Verhalten gegenüber roten Blutkörperchen scheinen Antipyrin und Pyramidon eine dem Harnstoff ähnliche Wirkung zu haben; gegenüber Blutkörperchen verhalten sich Lösungen von Harnstoff völlig, von Antipyrin und Pyramidon fast völlig wie Wasser; in 0,9% NaCl hat Harnstoff keine, Antipyrin und Pyramidon nur geringe (Melubrin eine fast gleich 0 zu bewertende) lähmende Einwirkung auf die Sensibilität. Während in wässeriger Lösung Harnstoff von seinem wasserähnlichen Verhalten insofern abweicht, als er nur geringe Reizung und mäßige Anästhesie hervorruft, haben die wässerigen Antipyrin- und Pyramidonlösungen sehr intensive Reiz- und folgend empfindungslähmende Wirkungen. Dabei wirkt das Antipyrin etwas stärker als Pyramidon. Als Rückstand einer jeden Injektion ergab sich ein empfindliches Infiltrat, das mehrere Tage bestehen blieb, dann aber verschwand, ohne ein sichtbares Zeichen einer tiefergehenden Gewebsschädigung zu hinterlassen. Somit käme ich zu dem Ergebnis, daß isotonische Antipyrin- usw. Lösungen (d. h. Lösungen einer be-

stimmten Menge in 0,9% Kochsalz) zwar eine ganz deutliche, aber doch geringfügige anästhetische Kraft besitzen.

Akil Moukhtar und Odichélidzé (13) sprechen diesen Substanzen dagegen eine sehr gute Wirkung zu; so bewirkte eine angeblich isotonische 3%ige Antipyrinlösung an Meerschweinchen für 1 Stunde, 4%ige Pyramidonlösung ebenso lange Aufhebung der Sensibilität. Ähnlich günstige Mitteilungen finden sich bei älteren Praktikern, Wolff (19), Fränkel. Wahrscheinlich aber waren diese Lösungen gar nicht isosmotisch hergestellt, da den Autoren das anosmotische Verhalten der Stoffe gegenüber Blut und Gewebe unbekannt war. Bei geringer konzentrierten, durch Kochsalz isotonisch gemachten Lösungen bekamen sie denn auch nur flüchtige Wirkung. Ein Hinweis auf die erwähnten Reizerscheinungen findet sich bei ihren Aufzeichnungen nicht, wogegen Heinze (1) schon bei seinen Untersuchungen mit Antipyrin hierüber Mitteilung gemacht und deshalb Antipyrin als zu Gewebsinjektionen ungeeignet bezeichnet hatte. In höher konzentrierten wässerigen Lösungen ist es darum nur als Spülflüssigkeit (10% Antipyrin + 1% Phenol nach Lydston 1) zur Betäubung von Blasen- und Urethralschleimhaut in Gebrauch. Nur in geringer Konzentration, die eine Gewebsalteration nicht befürchten läßt, ist es in Kombination mit Kokain (Kocher 1) oder Chinin. bimur. carbamid. (Ephraim 1) in Gebrauch gebracht worden.

Natrium salicylicum. Aspirin.

Aspirin ließ sich erst durch Zusatz von NaOH in Wasser lösen, das erhaltene Aspirinnatrium wie das salizyls. Natrium reagierten neutral. Die Werte für die isotonische Konzentration lagen für Natrium salicylicum (Mol.-Gew. 160) zwischen 2,4 und 4,8, für Aspirin-Na (Mol.-Gew. 202) zwischen 3,1 und 6,3. Die osmotischen Versuche an roten Blutkörperchen ergaben bei diesen beiden Stoffen eine breite indifferente Zone, analog dem Kochsalz[1]). 6,4, 4,8, 3,2%ige Natriumsalizylatlösung und 8,0, 6,3, 4%ige Aspirinnatriumlösung ergaben in den ersten Stunden überhaupt keine Veränderung an den roten Blutkörperchen. Da nach 24 Stunden die 3,2%ige Natriumsalizylatlösung deutliche Hämolyse zeigte, die 4,8%ige aber noch nicht, so nahm ich das Mittel 4% als isotonische Konzentration an, für Aspirin-Na, das nach 24 Stunden bei 8 und 6% ganz geringe, bei 4% kaum Hämolyse zeigte, die von 5%.

Die untersuchten Salizylpräparate zeigen nach Versuch 19 und 20 in isotonischer Lösung eine deutliche, wenn auch kurz dauernde Hypästhesie. Außer den meist sehr heftigen Injektionsschmerzen waren die objektiven Reizerscheinungen sehr gering und schwanden bald.

---

1) Vgl. oben S. 179 f.

Versuch 19.

Injektion von Natrium salicylicum (Reaktion neutral)	Wirkung	
	Wässerige Lösungen.	
10%	Injektion heftig schmerzend, aber der Schmerz schwindet schnell, während Hautkribbeln länger bestehen bleibt. Um die Quaddel Rötung in Fünfmarkstückgröße, keine ausgesprochene Anästhesie, aber deutliche Hypästhesie. Schmerzempfindung fast ganz gelähmt, ebenso Temperatursinn, Druckempfindung nur für 3 g Belastung aufgehoben. Dauer der Wirkung 15 Minuten.	
8%	Injektionsschmerz wie oben, ebenso die sonstigen Erscheinungen. 4 Minuten Dauer.	
4%	Geringer Injektionsschmerz, dann Rötung und Hyperästhesie, die einer Abschwächung des Gefühls Platz macht. Schmerz bei 100 g Belastung erloschen, Berührung der Haare nicht wahrzunehmen, nach 10 Minuten wieder normale Empfindlichkeit, Quaddel und Rötung schwinden schnell.	
	Wässerige Lösungen.	Kochsalzhaltige Lösungen.
3%	—	Geringer Injektionsschmerz, dann Hautkribbeln, Rötung der Umgebung im geringen Maßstabe, vorübergehende Hypästhesie für 2 Minuten.
2,5%	Geringer Injektionsschmerz nach kurzer Hyperästhesie, geringe flüchtige Hypästhesie. Minimale Rötung, Quaddel etwas länger bestehen bleibend.	—
2%	—	Schmerzlose Injektion, dann folgender beißender Schmerz mit Hyperästhesie, dann wieder normale Sensibilität, Quaddel schwindet schnell.

Versuch 20.

Injektion von Aspirin-Natrium (Reaktion neutral)	Wirkung
	Wässerige Lösungen.
7%	Heftiger Injektionsschmerz mit folgender Hyperästhesie und Hautrötung, dann langsam einsetzende Hypästhesie, im Quaddelzentrum Anästhesie. Nach 12 Stunden Normalempfindlichkeit, Quaddel bleibt länger bestehen.

Injektion von Aspirin-Natrium (Reaktion neutral)	Wirkung	
5%	Injektion gering schmerzhaft, sonst Symptome wie oben, geringere Rötung, Quaddel schwindet schneller. Dauer 10 Minuten.	
	Wässerige Lösungen.	Kochsalzhaltige Lösungen.
2,5%	—	Kein Injektionsschmerz, anfangs Hyperästhesie und Rötung geringen Grades, dann 4 Minuten Hypästhesie.
1%	—	Kein Injektionsschmerz, kaum noch hyperästhetisches Stadium, undeutliche Hypästhesie, Quaddel vergeht schnell.

Aspirin-Kalium hat dieselben Wirkungen, nur ist dieselbe von etwas längerer Dauer und größerer Intensität.

Die Wirkung der Salizylpräparate ist immerhin stark genug, um sie an Tieren demonstrieren zu können, bei denen Moukhtar (13) 4—6 Minuten Hypästhesie feststellen konnte. Reizerscheinungen fand er nicht.

Atophan.

Reines Atophan ließ sich wegen der schlechten Löslichkeit in Wasser nicht untersuchen; dagegen gelang es, aus einer Lösung von Atophan in der eben annähernd neutralisierenden Menge Natronlauge oder Ammoniak durch Eindampfen die Salze in abwägungsfähiger Form zu erhalten; besser ließ sich Atophan-Natrium herstellen. Die für Atophan-Na (271) und Atophan-NH_4 (266) zu 7% gewählte Konzentration (in Analogie zu den vorher untersuchten aromatischen Verbindungen) zeigte beide Male starke Hämolyse, die erst unterhalb 1% in Kochsalzlösung fortblieb. Die Reaktion war ganz schwach alkalisch.

Unzweifelhaft hat Atophan eine deutliche lokal empfindungslähmende Eigenschaft, die zum Teil allerdings durch Gewebsschädigung bedingt ist.

Nach Starkenstein (17) wird die Entwicklung der Senfölchemosis am Kaninchen durch vorherige lokale Atophanbehandlung nicht verhindert. Jedoch leugnet er auch einen Zusammenhang zwischen der nach Resorption zustande kommenden antiphlogistischen Wirkung und der zentralen schmerzmindernden Wirkung; er glaubt den Einfluß auf die lokale Entzündung mit einer an allen Körperzellen angreifenden Protoplasmawirkung erklären zu sollen.

Versuch 21.

Injektion von Atophan-Natrium	Wirkung
	Nur isotonische bzw. durch Kochsalzzusatz isotonisch gemachte Lösungen.
7%	Schmerzen bei der Injektion, Umgebung gerötet, kurze Hyperästhesie der Quaddel, Zentrum weiß, darum bläuliche Zone, Peripherie der Quaddel normal, Anästhesie in allen 3 Zonen. Nach einigen Minuten wird das Zentrum auch bläulich, die beiden Zonen verkleinern sich. Komplette Anästhesie verschwindet in der äußeren Zone schnell. Nach kurzer Hypästhesie ist dort nach 20 Minuten wieder normale Sensibilität, nur für Temperatursinn noch Abschwächung. Die bläuliche Stelle im Zentrum ist punktförmig zusammengeschrumpft. Anästhesie im Zentrum dauert 1/2 Stunde länger, Gewebsschädigung geht erst nach wenigen Tagen zurück.
4%	Quaddel wie oben, langsameres Eintreten der Anästhesie in den Randpartien der Quaddel, dort 15 Minuten An- und folgend Hypästhesie, im Zentrum erlischt die Hypästhesie 1/4 Stunde später.
2%	Noch Schmerzen bei der Injektion, Quaddel anfänglich normal, danach bläulich verfärbtes Zentrum, das dann aber wieder abblaßt. In der Peripherie 10 Minuten Anästhesie.
1%	Nur geringer Injektionsschmerz, langsameres Einsetzen der Anästhesie, nach 6 Minuten keine Anästhesie mehr, auch nicht im Zentrum.
0,5%	Injektion mit Hautkribbeln verbunden, kein eigentlicher Schmerz. Nur vorübergehende Hypästhesie, Quaddel normal.

Versuch 22.

Injektion von Atrophan-NH_4	Wirkung
	Kochsalzhaltige Lösungen.
4%	Injektionsschmerz. Kurze Hyperästhesie. Quaddel wie bei Atophan-Na. Der Rand zeigt 15 Minuten Anästhesie, im Zentrum fast irreversibele Gewebsschädigung.
1%	Quaddel neigt mehr dem normalen Typ zu, jedoch geringe Rötung, im Zentrum noch sicher nachweisbar. In den Randpartien der Quaddel 10 Minuten Anästhesie, im Zentrum länger.
0,3%	Nur flüchtige Hypästhesie in der normalen Quaddel.
0,1%	Keine Anästhesie mehr vorhanden.

Benzyl-Alkohol, Saligenin.

Benzyl-Alkohol (Mol.-Gew. 108) und Saligenin (Mol.-Gew. 124) hämolysierten, wie vorauszusehen war, sofort. Als physiologische Konzentration errechnete ich eine Lösung von 3,24 und 3,72%. Die Lösungen in dieser Konzentration waren milchig trübe.

Versuch 23.

Injektion von Benzyl-Alkohol	Wirkung
	Nur kochsalzhaltige Lösungen.
3,24%	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie, im Zentrum leichte Rötung, Injektionsquaddel von einem einige Millimeter breiten ödematösen Saum umgeben, Haut der Umgebung ebenfalls etwas geschwollen, Anästhesiedauer 45 Minuten, im Zentrum länger. Nach einigen Tagen fällt eine kleine trockene Hautborke im Zentrum ab.
2%	Geringes Ödem, sofortige Anästhesie, Dauer 28 Minuten.
1%	Nur eben nachweisbare urtikarielle Umrandung, Dauer der Anästhesie 8 Minuten.
0,5%	Sofortige Anästhesie für 5 Minuten.
0,25%	Nach 15 Sekunden Anästhesie für 1 Minute, Quaddel ohne Reizerscheinungen.
0,1%	Keine anästhetische Wirkung.

Versuch 24.

Injektion von Saligenin	Wirkung
	Nur kochsalzhaltige Lösungen.
3,72%	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie, kein Ödem. Das Zentrum der Quaddel zeigt rötliche Verfärbung. Hier bleibt für mehrere Stunden Gefühllosigkeit, während im übrigen die Anästhesie nach 70 Minuten verschwindet.
2%	Sofortige Anästhesie, Quaddel ohne Befund, komplette Anästhesie für 49 Minuten.
1%	Anästhesie für 15 Minuten.
0,5%	Sofortige Anästhesie, die 7 Minuten dauert.
0,25%	Nach 30 Sekunden für 2 Minuten Anästhesie.
0,1%	Befund wie Injektion von 0,9% NaCl.

Die Befunde zeigen, daß Benzyl-Alkohol und Saligenin sehr gute lokalanästhetische Wirkung ohne unangenehme Nebenerscheinungen besitzen, bestätigen somit voll und ganz die Untersuchungen

von **Hirschfelder, Lundholm** und **Norrgard** (7) und rechtfertigen ihre praktisch therapeutische Anwendung in der Chirurgie und Zahnheilkunde, wie sie in Amerika geübt wird.

D. Salze.

Von anorganischen Salzen wurden Ca, Mg und K, Na-Salze untersucht. Als isotonische Konzentration wurde der unter Annahme voller Dissoziation sich ergebende Wert angenommen. Versuche an roten Blutkörperchen ergeben Hämolyse nur bei Abweichung von diesen Werten oder von neutraler Reaktion; die sauren Biphosphate hämolysierten im allgemeinen erst später als die Karbonate, die Bikarbonate wiederum später als die Biphosphate.

Versuch 25.

Injektion von $CaCl_2$ siccum (110,9) Isotonie angenommen bei 1,1%	Wirkung
	Wässerige Lösungen.
10%	Geringer Injektionsschmerz. Hyperästhesie in der Umgebung, um die eigentliche Quaddel bildet sich ein bläulicher Saum, darum ein leicht erhabener, farbloser Ring (Exsudation). Anästhesie für sämtliche Empfindungsqualitäten, später Hautnekrose.
5%	Schmerzlose Injektion, Art der Quaddel wie bei 10%, Anästhesiedauer 15 Minuten, leichte Hypästhesie noch stundenlang nachweisbar infolge Gewebsschädigung, die aber restlos ohne Narbenbildung zurückging.
4%	Kein Injektionsschmerz, Quaddel wie vorher, Anästhesie 35 Minuten, nicht sehr in die Tiefe gehend.
2%	Kein Schmerz bei der Einspritzung, langsames Eintreten der Anästhesie. Der bläuliche Ring um die Quaddel nur undeutlich vorhanden. Gewebsschädigung restlos zurückgehend.
1,1%	Kein Injektionsschmerz, langsam eintretende geringfügige Anästhesie, 80 g Belastung werden nicht als Schmerz empfunden, Wärmesinn aufgehoben, Tastsinn nur gering abgeschwächt, Haarversuch zweifelhaft, zu Ende der Anästhesie färbt sich das Quaddelzentrum etwas bläulich, dort auch etwas länger Hypästhesie, sonst aber schnelles Schwinden der Quaddel.

Injektion von $CaCl_2$ siccum (110,9) Isotonie angenommen bei 1,1%	Wirkung	
	Wässerige Lösungen.	Kochsalzhaltige Lösungen.
0,5%	Kein Injektionsschmerz, Quaddel ohne Befund. Dauer 18 Minuten.	Geringe Anästhesie, langsam nach der Injektion eintretend. Dauer 8 Minuten.
0,25%	Geringes Kribbeln in der Haut, keine Gewebsalteration, Hypästhesie für 9 Minuten.	Keine Anästhesie, nur leichte Hypästhesie für Wärme.
0,1%	Mäßig. Injektionsschmerz, Quaddel normal, langsames Eintreten der Anästhesie, die 20 Minuten dauert.	—

Versuch 26a.

Injektion von $MgCl_2$ (95,26) Isotonie angenommen bei 0,95% (Reaktion neutral)	Wirkung
10%	Befund wie bei $CaCl_2$.
0,95%	Injektion der isotonischen Lösung verursacht leichtes Hautkribbeln, Anästhesie tritt langsam ein, Dauer 5 Minuten, Quaddel schwindet schnell.

Versuch 26b.

Injektion von $MgSO_4$. Isotonie errechnet bei 1,8 aus Mol.-Gew. 120,36	Wirkung
10%	Mittlerer Injektionsschmerz, Umgebung der Quaddel gerötet und ödematös, nach passagerer Hyperästhesie komplette Anästhesie, die von der Peripherie zum Zentrum langsam (1/2 Stunde) abflaut. Quaddel schwindet erst spät, nicht ganz die krasse Wirkung wie bei 10% NaCl.
5%	Erscheinungen geringer.
1,8%	Resultat der Injektion wie bei 0,95% $MgCl_2$.

Versuch 27.

Injektion von K	Wirkung
KCl	75,45, errechnete Isotonie bei 1,15%. Injektion der 1,15%igen Lösung verursacht heftigen Schmerz, dann Anästhesie bei Berührungen, während der tiefe Druck noch schmerzt. Darauf völlige Anästhesie, für 12 Minuten Rötung der Umgebung, Quaddel normal.
KI	166, errechnete Isotonie bei 2,49%. Injektion dieser Lösung mit heftigen Schmerzen und Hyperästhesie der Umgebung und tieferer Schichten. Oberfläche bereits anästhetisch, während tiefer Druck noch Schmerzempfindung hervorruft, Quaddel normal, Dauer der Anästhesie 15 Minuten.
KNO_3	102, errechnete Isotonie bei 1,5%. Injektionsbefund wie bei KI. Dauer 14 Minuten.
KBr	119, errechnete Isotonie 1,79%, wie bei KI. Dauer 15 Minuten.
K_2SO_4	174, Isotonie bei 1,74%, Wirkung wie bei KI. 0,4% K_2SO_4 in 0,9% NaCl hat kaum noch merkliche Wirkung und doch ist eine 0,4%ige K_2SO_4-Lösung nach Kochmann und Hofmann imstande, die Novokainwirkungen zu verstärken. Ich konnte ebenso wie Braun diese Beobachtung nur bestätigen. So war die Injektion einer 5%igen Novokainlösung in 0,4% Kaliumsulfat schmerzlos und hatte eine fast 12 Minuten längere Wirkung zur Folge wie einfaches Novokain in gleicher Konzentration. Die Wirkungsgrenze des Novokains nach unten wurde durch Kaliumsulfatzusatz nur unwesentlich verändert.
K_2CO_3	140, Injektion der als isotonisch berechneten Lösung von 1,4%, alkalische Reaktion. Heftiger Schmerz bei der Injektion, noch heftiger wie bei KI. Anfangs Hyperästhesie, Rötung der Umgebung stärker ausgesprochen wie bei den übrigen K-Salzen. Geringe Andeutung von Urtikabildung rings um die Quaddel. Zentrum bläulich verfärbt, Anästhesie im Zentrum 1/2 Stunde, in der Peripherie 11 Minuten.
$KHCO_3$	100, Lösung von 1,7% (errechnete Isotonie, leicht alkalische Reaktion) injiziert ergibt lebhaften Injektionsschmerz, Anästhesie für 100 g Belastung, gute Anästhesie erst 5 Minuten nach der Einspritzung, Dauer 8 Minuten, Quaddel normal, schwindet schneller als die von K_2CO_3.
K_2HPO_4	174, Injektion der alkalisch reagierenden Lösung von 1,76% (Isotonie) ergiebt sehr lebhaften Injektionsschmerz, dann Hyperästhesie mit folgender Anästhesie von 12 Minuten Dauer. Quaddel normal.
KH_2PO_4	136, Lösung von 1,3%, Reaktion schwach sauer, lebhafter Reaktionsschmerz, langsames Eintreten einer 9 Minuten dauernden Wirkung.

Versuch 28.

Injektion von Na	Wirkung
NaCl	Keine Wirkung (vgl. oben S. 179).
NaI	149,97, errechnete Isotonie bei 2,24 %. Injektion der Lösung: Heftiger Schmerz bei der Einspritzung mit schnell vorübergehender Hypästhesie gegen Wärme. Quaddel normal.
Na_2CO_3	Alkalische Reaktion. Als isotonisch angenommen eine Lösung von 1,06 %. Wirkung: Heftiger Injektionsschmerz, sofortige Kontraktion der Arrectores pilorum, nach 2 Minuten schwindet dieses Phänomen, 5 Minuten Hypästhesie, dann bläuliche Verfärbung der Quaddel im Zentrum, darum markstückgroße Rötung und Schwellung, dabei Auftreten der Anästhesie in den Randpartien. Die bläuliche Verfärbung im Zentrum schwindet nach 1/2 Stunde. Anästhesie dauert in der Peripherie 5, im Zentrum 20 Minuten. Im Zentrum erhebt sich nach einigen Stunden die Haut blasig und läßt sich ohne Mühe abziehen, Abheilung durch Krustenbildung.
$NaHCO_3$	83, Lösung von 1% als isotonisch mit leichter alkalischer Reaktion bewirkt keinen Injektionsschmerz, aber auch keine Anästhesie. Die von Gros aufgestellte Behauptung, das unwirksame $NaHCO_3$ verstärke die Wirkung des Novokains um das vierfache, habe ich nachgeprüft und gefunden, daß 5 g Novokain + 1 g $NaHCO_3$: 100 keine besondere Abweichung von der einfachen 5%igen Novokainlösung aufwies. Allerdings fand ich, daß diese annähernd 6%ige Novokain-Bikarbonat-Lösung nicht den sofortigen hämolytischen Einfluß auf rote Blutkörperchen zeigte wie Novokainhydrochlorid. Dagegen fand ich, daß in der Tat eine Lösung von 2 g Novokain + 1,2 g Natriumbikarbonat in 100 g Wasser die einfache 2%ige Novokainlösung bei weitem, fast bis zum 3—4 fachen an Wirkung übertraf. Braun hat dies nicht bestätigen können. Allerdings ist auch nicht ersichtlich, welche Lösungen er gebraucht hat.
Na_2SO_4	142, Lösung von 1,24% als isotonisch angenommen, injiziert. Kein Injektionsschmerz, keine Anästhesie.
Na_2HPO_4	142, Isotonie bei 1,4%, Reaktion alkalisch. Ziemlicher Schmerz bei der Injektion dieser Lösung, keine Anästhesie, Quaddel normal.
NaH_2PO_4	119, Isotonie bei 1,2%, Reaktion schwach sauer. Prickelnder Schmerz bei der Injektion, sofortige Anästhesie für 2—3 Minuten, dann ebenso lange Hypästhesie. Dann wieder normale Sensibilität. Quaddel ohne Befund.

Die Untersuchung der Salze auf ihre lokalanästhetische Wirkung ergab nach Obigem für bestimmte Gruppen eine deutliche Anästhesie. Allerdings ging die Anästhesie oft mit einer gewebsschädigenden Komponente einher. Das untersuchte Kalziumsalz zeigte eine hinreichende Lähmungswirkung auf die Sensibilität, Magnesiumsalze hatten eine viel schwächere Wirkung, waren dafür aber auch frei von Reizwirkungen.

Die meisten Natriumsalze hatten weder eine Reizung noch Anästhesie zur Folge; wo beides doch eintrat, wie bei Na_2CO_3 und NaH_2PO_4, lag dieses an der alkalischen bzw. saueren Reaktion des Mittels. Die Ansicht Kochmanns, daß die Wirkung des Natriumkarbonates durch die bei der hydrolytischen Spaltung auftretenden OH-Ionen begründet sei, kann ich nur unterschreiben; hatte doch eine 0,9%ige NaCl-Lösung, die ich bis zur alkalischen Reaktion von der Stärke wie sie Na_2CO_3 besaß, mit NaOH versetzt hatte, dieselben gewebsschädigenden und gefühlslähmenden Eigenschaften wie die 1,06%ige Na_2CO_3-Lösung. Merkwürdiger Weise erwähnt Hacker nichts von der anästhetischen Wirkung der Hydroxylionen. In Natriumbikarbonat ist nach Wiki (18) die hydrolytische Spaltung zu schwach, um eine Wirkung durch OH-Ionen erzielen zu können; die Wirkung des Kaliumbikarbonats schreibt er daher naturgemäß dem K-Ion zu.

Die Kaliumsalze haben sämtlich eine ausgesprochene Reizwirkung, der eine Lähmung der Sensibilität folgt, wie bereits Hacker (5) festgestellt hat. Auch das organische Kaliumsalz (Kalium-Aspirin) war wirksamer als die organischen Natriumsalze, da hier die schwache Wirkung des Säureions verstärkt wurde durch die markante Einwirkung des Metallions Kalium.

Wikis Versuche mit anorganischen Salzen stimmen im wesentlichen mit meinen Resultaten überein, nur vermißt man, wie so oft, Angaben über die Gewebsalteration an der Haut. Wikis (17) Resultate wurden von Guthree und Lee (4) auf Grund ihrer Erfahrungen an Frosch, Schildkröte und Mensch angezweifelt. Die beiden Autoren wollen an Stelle der von Wiki (17) gefundenen Anästhesie stets eine Reizwirkung ohne Anästhesie bei Applikation größerer Salzmengen von $MgSO_4$ und $MgCl_2$ beobachtet haben. Ich kann nur bestätigen, daß ich sehr wohl eine lähmende Wirkung, zumal bei hypertonischen Lösungen verbunden allerdings mit deutlicher Reizung des Gewebes, gefunden habe. Es ist mir unverständlich, weshalb Guthree und Lee nicht wenigstens bei Benutzung hypertonischer Lösungen eine anästhetische Wirkung bekommen haben, sie sogar nicht einmal erwarteten.

V. Gesamtbesprechung der Ergebnisse.

Beim Überblick über die Gesamtheit der Versuche läßt sich sagen, daß die Vermutung, den Antipyreticis sei eine elektive Wirkung auf die Nervenendorgane eigen, durch meine Versuche keine Stütze hat erfahren können. Vielmehr unterschied sich die Wirkung der Antipyretika kaum von der Vielgestaltigkeit der Wirkung anderer Stoffe, die nicht die sonstigen Eigenschaften der Antipyretika besitzen. Dies ist auch dann noch der Fall, wenn man die verschiedene Dosierung im Organismus in Rechnung setzt. Vergleicht man z. B. die Wirkung des Morphinchlorids mit der des Natrium sali-

cylicum, so kann man innerliche Dosen von 0,01 und 1,5 vielleicht als ungefähr gleichwertig ansehen; man findet also einen Unterschied der allgemeinen schmerzstillenden Wirkung, der mehr als das 100fache ausmacht, während die lokale Wirkung nur um das 6fache verschieden ist. Betrachtet man Anelektrolyte, so ergibt sich z. B. eine absteigende Stufenleiter von Saligenin über Urethan zu Pyramidon für deren lokalanästhetische Wirkung, während in bezug auf allgemeine Schmerzstillung bei entzündlichen Prozessen das Pyramidon sich an die Spitze dieser Gruppe stellt. Falls man also nicht die Hypothese machen will, daß im entzündeten Gewebe die Bedingungen für eine lokalanästhetische Wirkung andere sind als am gesunden, wird man den Grund für den schmerzlindernden Einfluß des Antipyrins usw. auf entzündliches Gewebe doch ausschließlich in einer Wirkung auf das Zentralnervensystem zu suchen haben. Gegenüber der angedeuteten Hypothese ist jedoch zu bemerken, daß die meisten Antipyretika selbst eine leichte Entzündung hervorriefen, so daß eine vorhandene elektive Wirkung auf entzündliches Gewebe wohl hätte zum Ausdruck kommen müssen. Auch brachte mir eine Injektion in eine Dioninurtikaria keine veränderte Antipyrinwirkung. Das einzige, was Antipyrin und Pyramidon qualitativ von den sonst geprüften Substanzen unterschied, war ihr harnstoffartiges Verhalten gegen Blutkörperchen. Im übrigen aber zeigten sämtliche Substanzen eine mehr oder minder starke Lähmungswirkung auf die sensiblen Terminalorgane. Verknüpft war die anästhetische Wirkung sehr oft mit einer gewebsschädigenden, ein Umstand, auf den schon Heinze und Braun gelegentlich aufmerksam gemacht haben. Manches Mittel, wie Atophan, Kaliumsalze usw. hätte mit Recht im Sinne Liebreichs und seiner Schüler die Bezeichnung: Anästheticum dolorosum verdient. Die Wirkung der hypotonischen Lösungen war immer stärker als die der gleichprozentigen isotonischen (infolge Hinzukommens der Quellungsanästhesie). Im allgemeinen stand der Unterschied in iso- und hypotonischer gleichprozentiger Lösung in einem gewissen Verhältnisse. Äußerst auffallend dagegen war der Unterschied einer wässerigen und einer kochsalzhaltigen Antipyrinlösung.

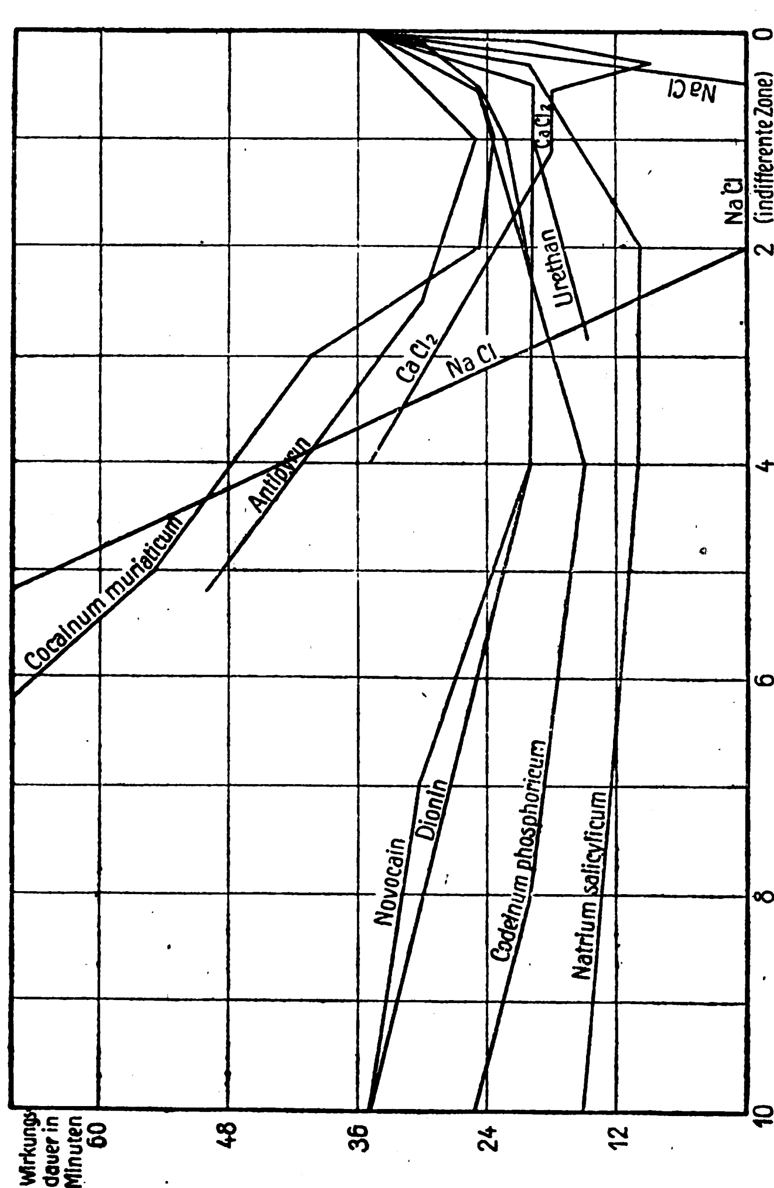
Die Höhe der Wirkung sämtlicher isotonischer Lösungen desselben Stoffes fiel von einem bestimmten Niveau bis Null. Die Kurve der wässerigen Lösungen geht von einem Höhepunkte aus, der bei einer bestimmten Hypertonie der Lösung erreicht ist, abwärts bis zur bestimmten isotonischen Konzentration, dann noch weiter bis zu einer hypotonischen fallend, bei der einerseits die geringe Konzen-

Tabelle der Wirksamkeit der wässerigen isotonischen Lösungen sowie der unteren Wirkungsgrenze.

Substanz	Anästhesiedauer in Minuten	Nebenbefund	Wirksame Grenzkonzentration g:100 ccm	Millimol in 100 ccm	Im Verhältnis zur errechneten Isotonie
Cocain. mur.	65	—	0,005	0,0015	1:1160
Novokain	25	—	0,025—0,01	0,09—0,036	1:218—1:548
Dionin	30	Sekundärquaddel	0,05	0,14	1:160
Codein. phosph.	20	»	0,5	1,25	1:16
Morph. mur.	15	»	0,5	1,55	1:16
Chinin. mur.		Nekrose	0,025	0,07	1:228
Optochin. mur.	Mehrere	»	0,01	0,027	1:600
Vucin. mur.	Stunden	»	0,005	0,01	1:1200
Eucup. bimur.		»	0,001	0,0022	1:6000
Urethan	15	leichte Gewebsschädigung	1,0	11,0	1:2,7
Chinin-Harnstoff	60	sehr leichte Entzündung	0,05	—	1:114
Antipyrin	10	fast = 0	1,0	5,3	1:516
Pyramidon	10	» = 0	2,0	8,6	1:3
Melubrin	1—2	» = 0	9,0	41	1:1
Natr. salicyl.	10	vorher Hyperästhesie	3,0	22	1:1,3
Natr. acetyl. salicyl.	10	» »	2,5—1	11,5—3,8	1:2—6
Atophan-Na	20	leichte Gewebsschädigung	etwa 0,75	2,8	1:9,21
Benzylalkohol	45	Ödem	0,25	2,3	1:13
Saligenin	70	»	0,25	2	1:15
Salze: $CaCl_2$	17	leichte Sekundärquaddel	0,5	9	1:2
$MgCl_2$	5	leichtes Kribbeln	—	—	—
$MgSO_4$	5	» »	—	—	—
KCl	12	leichte Rötung	—	—	—
KI	15	starke Hyperästhesie vorher	—	—	—
KNO_3	14	» » »	—	—	—
KBr	15	» » »	—	—	—
K_2SO_4	15	» » »	—	—	—

tration des Mittels nicht zu einer höheren Wirkung ausreicht, andererseits die Lösung noch nicht stark genug verdünnt war, um die Wirkung zu verstärken; dann steigt bei zunehmender Hypotonie die Kurve wieder, bis sie auf der Höhe des Wirkungsgrades reinen Wassers angelangt ist; bei gut wirksamen Mitteln konnte der Quellungs- und Schrumpfungsschmerz lange betäubt werden; bewirkte das Mittel nicht schon an sich Gewebsschädigungen, so ver-

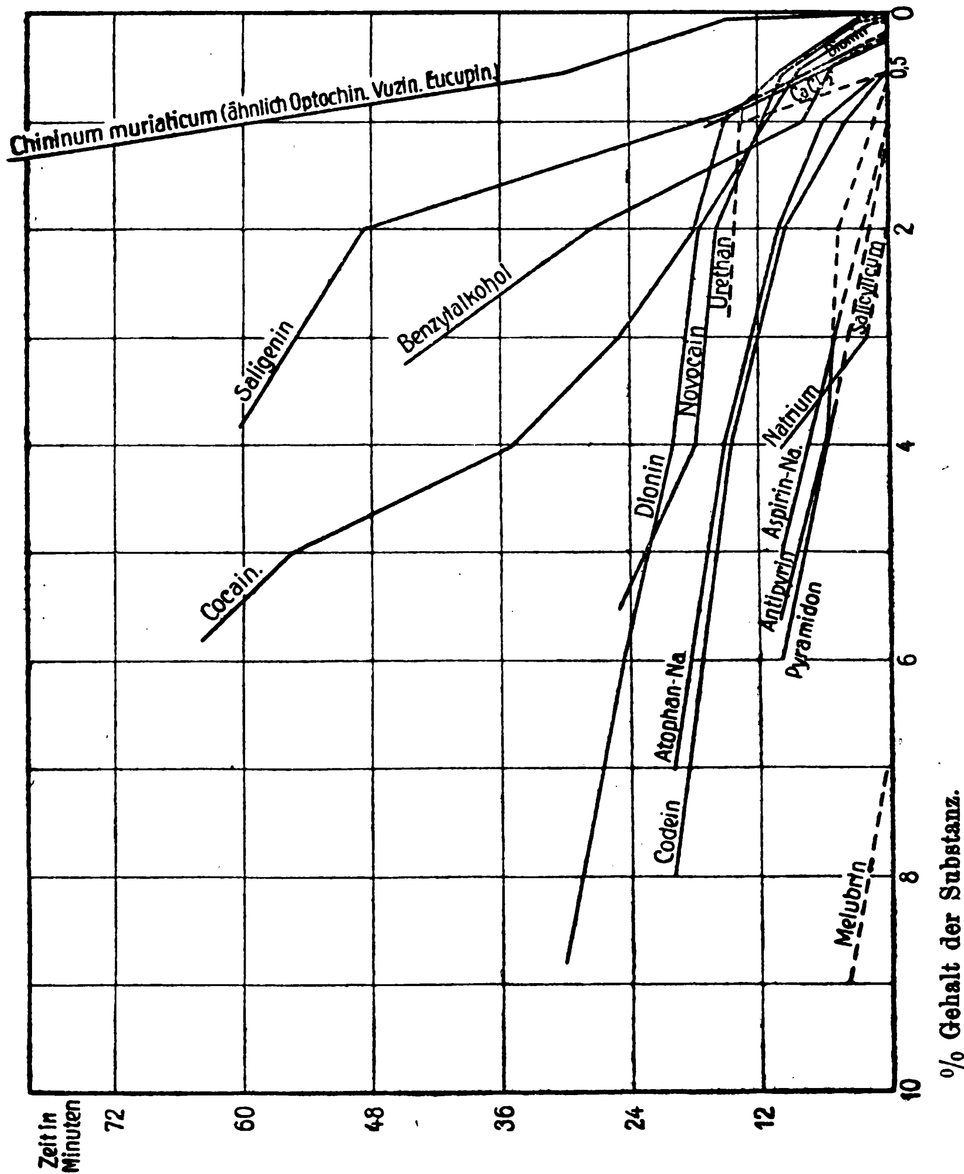
schwand eine mit isotonischer Lösung angelegte Quaddel kurze Zeit nach der Injektion wieder; eine leichte Gewebsverdickung war aber auch noch bis zum Abklingen der Wirkung festzustellen. Die Quaddel, die nur mit geringschädigenden Substanzen angelegt war, sank eben-



Kurve 1 zeigt auf der Ordinate aufgetragen die Wirkungsdauer (An- oder Hypästhesie) verschiedener Substanzen in wässerigen Lösungen, deren Prozentgehalt sich auf der Abszisse ablesen läßt. Man sieht, wie die Kurve bei Abnahme der Konzentration von einer gewissen Höhe langsam auf ein Minimum herabfällt, um dann bei immer geringer werdender Konzentration wieder bis zur Wirkungshöhe von Wasser anzusteigen.

falls schnell in das Hautniveau zurück, konnte aber noch nach Stunden oder Tagen als Infiltrat palpiert werden. Im allgemeinen verblieb die Quaddel um so länger, je weiter die Konzentration von der Isotonie entfernt war.

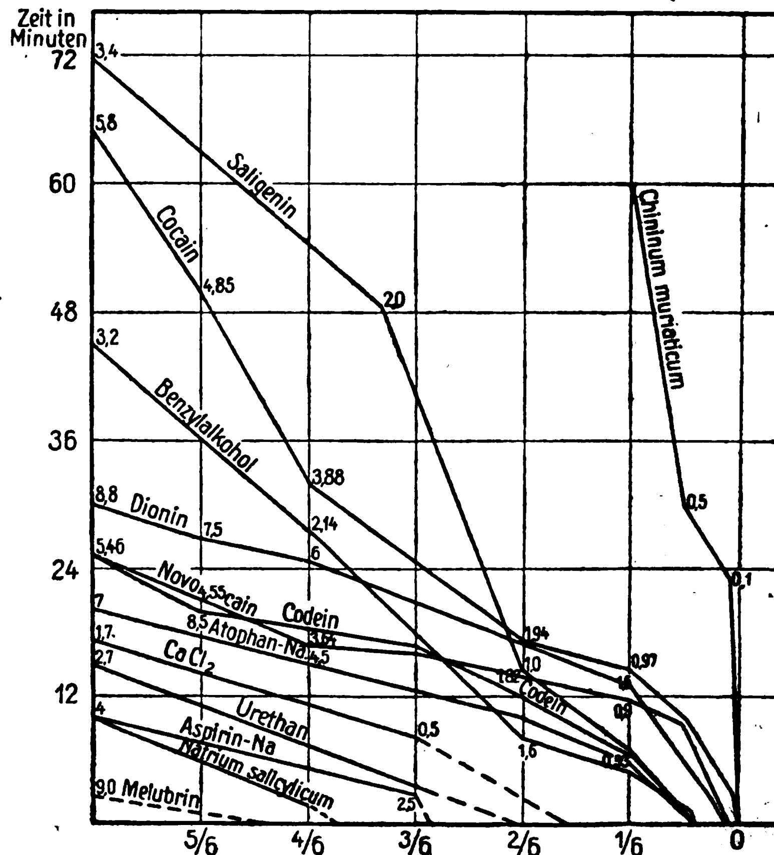
Der Typus des Anästhesieverlaufs war ständig derselbe: Komplette Lähmung von Temperatur und Schmerzsinn, weniger tiefe des Tast- und Drucksinnes; dann Wiederkehr des Tast-Drucksinnes, der Schmerz- und zuletzt der Temperaturempfindung. Eine Vergleichung



Kurve 2 zeigt die Wirkungsdauer derselben Lösungen wie auf Kurve 1, wenn sie durch entsprechenden NaCl-Zusatz isotonisch gemacht sind. Man sieht viele Lösungen schon weit vor der 0-Konzentration den letzten Grad von Wirksamkeit erreichen. Die gestrichelten Linien bedeuten hier Hypästhesie.

der einzelnen Mittel in bezug auf ihre Brauchbarkeit als lokales Anästhetikum ist sehr schwierig, da die Differenz nicht allein in der Intensität der Wirkung, sondern vor allem in dem verschiedenen gewebsschädigenden Verhalten besteht. Wenn man nur unter Be-

rücksichtigung der Dauer der Anästhesie Feststellungen machen will, so dürften sich diese mit den beigegebenen Kurven decken.



Kurve 3 zeigt wie Kurve 2 nur Wirkungen isotonischer Lösungen, doch sind immer auf derselben Ordinate äquimolekulare Lösungen bezeichnet. Die Zahlen der Abszisse bedeuten Bruchteile der als isotonisch betrachteten Konzentration der Substanzen, die überall gleich 1 gesetzt wurde.

Literatur.

1. H. Braun, Örtliche Betäubung (1919, 5. Auflage). Die mehrfach im Text angegebenen Autoren finden sich im Literaturverzeichnis von Braun zitiert. — 2. v. Frey, Über die Druckpunkte an den Haarbälgen. Bericht d. kgl. sächs. Gesellsch. der Wissenschaften zu Leipzig, mathem. phys. Kl. 1894—1896. — 3. Gros, Über die Wirkung verschiedener Novokainsalze. Archiv für exp. Path. u. Pharm., Bd. 67, Heft 2. — 4. C. C. Guthrie and Lee, Laking of blood by hypertonic solutions. Proceedings of the Society for Experimental-Biology and Medicin 1914, Vol. XI, S. 5. — 5. Friedrich Hacker, Versuche über die Schichtung von Nervenenden in der Haut. Reversible Lähmungen von Hautnerven durch Säuren und Salze. Z. f. Biol. 1914, Bd. 64, S. 4 u. 5. — 6. Handovsky, Untersuchungen über partielle Hämolyse. Arch. f. exp. Path. u.

Pharm. 1912, Bd. 69. — 7. Hirschfelder, Lundholm, Norrgard, The local-anaesthetic actions of saligenin and other phenylcarbinols. Journ. of Pharm. and exp. Th. 1920, Bd. 15, 4, S. 261—270. — 8. Kochmann, Über die Kombination von Arzneimitteln D. M. W. 1912, 34. — 9. Luger, Zur Kenntnis der Chininhämolyse, Bioch. Ztschr. 117, 3—6. 1921. — 10. Macht, Johnson und Bollinger, Peripheral action of the Opiumalkaloids. Effect on the sensory nerve terminals. Journ. of Pharm. and exp. Th., 1916, Vol. VIII. — 11. Martin, Grace, Mc Guire, The influence of drugs on the human sensory-threshold. Journ. of Pharm. and exp. Th. 1915, Vol. VI. — 12. Morgenroth und Ginsberg, Über die Wirkung der Chinaalkaloide auf die Cornea. B. kl. W. 1912, 46; 1913, 8. — 13. Akil Moukhtar, De l'action des alcaloids de l'opium sur les terminaisons nerveuses sensitives cutanées. C. r. hebdom. des séances et mem. de la soc. de Biol. 1909, Bd. 61, S. 1. — 14. Picard, Anästhesieversuche mit Eukupin. M. m. W. 1920, 28. — 15. Protz, Über die Wirkung einiger Anästhetikachloride und deren Mischung mit Natriumbikarbonat auf die Froschhaut. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, Heft 3—4. — 16. Schöne, Über antiseptische Wundbehandlung und die Einwirkung einiger Antiseptika auf die Gewebe. Arch. f. kl. Chir., Bd. 113, S. 1 u. 2. — 17. Starkenstein, Über die Wirkung des Atophans. Bioch. Z. 106, Heft 4—6. — 18. Wiki, Recherches experimentales sur l'action analgésique locale de quelques medicaments. Journ. de Physiol. et Path. gén. 1913, Bd. 15. — 19. Wolff, Über subkutane Injektionen von Antipyrin. Th. Monatsh. 1888, S. 279.

XI.

Aus der medizinischen Klinik Würzburg.

Untersuchungen über die Blutkonzentration.

1. Mitteilung: Intravenöse Salzwassereinläufe mit und ohne Gummi-(Gelatine-)Zusatz.

Von

W. Nonnenbruch.

(Mit 9 Kurven.)

Über die Wirkung eines Zusatzes von Gummi arabicum oder von Gelatine zu intravenösen Salzwassereinläufen liegen mehrfache Untersuchungen vor. Diese beschäftigen sich mit der Wirkung auf die Diurese, den Blutdruck, die Lymphbildung und auf den Austausch zwischen Geweben und Blut.

Pugliese (1) fand, daß der Zusatz von Gummi arabicum oder Gelatine keinen besonderen Einfluß auf die diuretische Wirkung des Kochsalzes in hypertonischen Lösungen hatte. Die Diurese verlief etwas protrahierter, war aber in ihrer gesamten Wirkung nicht größer als bei reiner Salzlösung. Bei Injektion von reinen Gummi arabicum- oder Gelatinelösungen fand er dagegen eine starke Hemmung der Diurese. Spiro (2) zeigte an Kaninchen, daß die Diurese nach Gummi- oder Gelatineinjektionen nur dann zunahm, wenn die Tiere vorher mit einer wasserreichen Nahrung gefüttert waren.

Sowohl Gummi wie Gelatine können bei diesen Versuchen in den Harn übergehen (Moutard-Martin, Fujitani, Pugliese 1). Die Niere kann dabei geschädigt werden.

Knowlton (3) sah, daß eine beträchtliche Verminderung der Diurese eintrat, wenn 5 %ige Gummi arabicum- bzw. Gelatine-Ringerlösung injiziert wurde. Dies führte er auf die durch den Kolloidzusatz bedingte Steigerung des osmotischen Druckes zurück. Die vermehrte Viskosität konnte nicht die Ursache sein, da nach einer Injektion einer viel höheren viskösen Stärkelösung mit niederem osmotischem Druck die Diurese ungehemmt blieb. Daß die Änderung der Viskosität des Blutes keinen Einfluß auf die Diurese hat, wird auch neuerdings von G. N. Stewart (4) betont.

Bei Diabetikern beobachtete Cori (5) jüngst, daß nach intravenöser Zufuhr einer 7%igen Gummi arabicum-Lösung die Wasser- und Zuckerausscheidung herabgesetzt wurde.

Der Blutdruck wird nach Bayliss (6) gesteigert durch den Zusatz des Kolloids, da bei der Injektion der einfachen Salzlösung die Herabsetzung der Viskosität der Blutdrucksteigerung entgegentritt. Auch Spiro (2) und G. N. Stewart (4) geben an, daß der Blutdruck besser aufrecht erhalten wird durch den Zusatz von Gummi arabicum bzw. Gelatine zur Injektionslösung.

Eine Steigerung der Lymphbildung war von d'Errico (7) angegeben worden, Spiro fand sie aber nicht. Pugliese zeigte, daß dem Gummi an sich keine lymphagoge Wirkung zukommt. Gab er die gleiche Menge Gummi, die bei Injektion in verdünnter Lösung einen vermehrten Lymphfluß machte, in konzentrierter Lösung, so blieb der Lymphfluß aus. Pugliese zeigte auch, daß die lymphagoge Wirkung und die diuretische Wirkung nicht identisch sind.

Die Veränderungen im Blut nach der Injektion von Gummi arabicum- bzw. Gelatinelösungen wurden von Pugliese, Czerny (8), Kestner (9), Bayliss (10) u. a. studiert.

Pugliese bestimmte als Ausdruck der Blutkonzentration die Trockensubstanz. In Versuchen mit reinem Gummi arabicum bzw. Gelatinelösungen fand er eine starke Abnahme der Trockensubstanz bei Injektion einer 5%igen Lösung, eine noch stärkere Abnahme bei Injektion 1% Lösungen und gleicher Mengen Gummi arabicum, während bei Injektion 10%iger Lösung mit fast der doppelten Menge Gummi arabicum die Verminderung der Trockensubstanz nur gering war. Bei Injektion von 5%iger Salzlösung stellte sich der Ausgangswert der Trockensubstanz bei der Gelatine-(Gummi-)Salzlösung langsamer ein als bei reiner Salzlösung. Pugliese meint, daß das Kolloid das Wasser zurückhält und noch Wasser aus den Geweben anzieht.

Czerny wollte durch Injektion sirupdicker Gummi-(Gelatine-)Lösungen eine Bluteindickung erreichen. Er operierte mit Katzen. Diese gingen zugrunde, wenn er mehr als 0,46 g Gummi arabicum bzw. 0,4 g Gelatine pro Kilogramm Tier injizierte. Er gab sehr große Dosen und fand, daß eine beträchtliche Hydrämie eintrat.

Versuch.

Katze von 590 g Gewicht. Injektion von 3,03 g Gelatine in 15 Wasser. Erythrocyten vor Injektion 7120000, 2 Stunden nach Injektion 2906000. Exitus.

Kestner machte Versuche mit 3%iger (isovisköser) Gummi arabicum-Ringerlösung. Er fand in seinen Versuchen mit der Hämoglobinbestimmung, daß eine Gummi arabicum-Lösung eine länger-

dauernde Blutverdünnung machte als eine gewöhnliche Salzlösung. Er spritzte sich selbst 500 ccm der 3%igen Gummi arabicum-Kochsalzlösung ein und konnte noch 40 Stunden nach der Injektion eine Blutverdünnung nachweisen. Er fand ferner, daß ein Hund bei nachfolgender Auffüllung des Gefäßsystems mit Gummi arabicum-Salzlösung einen Blutverlust von 43 ccm pro 1 Kilogramm Körpergewicht überstand und bei Auffüllung mit einfacher Salzlösung nur einen solchen von 40 ccm.

Ebenso wie Kestner empfiehlt Bayliss die Gummi arabicum-Salzlösung (6%) zur Auffüllung des Gefäßsystems nach Blutverlusten und beim Shock.

Zur Durchblutung isolierter Organe ist der Zusatz von Gummi zur Durchströmungsflüssigkeit schon von Albanese und Jacoby 1894 (11) empfohlen worden, da auf diese Weise ein Ödem der Gewebe hintangehalten wird.

Auf der wirksameren Auffüllung des Gefäßsystems durch Gummilösungen beruhen auch die jüngst von E. Meyer und Seyderhelm (12) mitgeteilten Versuche über die Abhängigkeit der Herzgröße von der Blutzusammensetzung.

Bei meinen eigenen Versuchen wollte ich genauer verfolgen, wie die Austauschvorgänge zwischen Geweben und Blut nach intravenöser Injektion einer Ringerlösung durch den Zusatz von Gummi arabicum bzw. Gelatine beeinflußt werden.

Methodik.

Die Versuche wurden an Kaninchen angestellt. Je einem Tier wurden 40 ccm Ringerlösung und einem Kontrolltier die gleiche Menge Ringerlösung mit einem Zusatz von 6% Gummi arabicum (Baylisslösung) bzw. 5% Gelatine bei möglichst gleichbleibender Einlaufzeit in die Ohrvene injiziert. Über die Veränderungen der Blutmenge gaben fortlaufende Erythrocythenzählungen Aufschluß, die jedesmal doppelt und mit der Bürkerschen Zählkammer ausgeführt wurden. Die erhaltenen Werte stimmten untereinander meist sehr gut überein. Die Differenz betrug selten mehr wie 4%, meist war sie geringer. Die angegebenen Werte stelten das Mittel aus den beiden Bestimmungen dar. Die Blutentnahme erfolgte aus dem kräftig hyperämisierten Ohr. Daß unter dieser Bedingung die aus dem Ohrblut gewonnenen Erythrocytenwerte mit denen aus dem Carotisblut übereinstimmen, hat erst kürzlich wieder Öhme (13) gezeigt. Gegen den Einwand, daß die Verteilung der Erythrocyten in den einzelnen Gefäßgebieten ungleich ist, und daß deshalb fortlaufende Blutkörperchenzählungen keinen zuverlässigen Maßstab für die Veränderungen der Blutmenge abgeben, sei auf unsere früheren Arbeiten (14) verwiesen. Neuerdings hat Epstein (15) über Untersuchungen in dieser Richtung berichtet. Er fand, daß das Verhältnis Rote Blutkörperchen : Plasma in den

verschiedenen Gefäßgebieten das gleiche war, und zwar auch, nachdem er die Tiere narkotisiert hatte oder shockartige Erscheinungen erreicht hatte.

Außerdem wurde fortlaufend das Serumkochsalz mit der Mikromethode nach Bang bestimmt. Es wurden stets Doppelbestimmungen gemacht, die nie mehr als in der 3. Dezimale differierten. Die angegebenen Werte sind das Mittel der gefundenen Zahlen.

Das Serumeiweiß wurde ebenso fortlaufend bestimmt, und zwar nicht mit der Refraktometermethode, um Fehler durch den Gummizusatz oder Gelatinezusatz zu vermeiden, sondern indem mit der Mikromethode nach Bang der Gesamtstickstoff abzüglich des Reststickstoffs bestimmt wurde und daraus das Eiweiß berechnet wurde durch Multiplikation mit 6,25.

Die angegebenen Werte sind das Mittel aus gut übereinstimmenden Doppelbestimmungen.

Wurde nach dem Vorbild von Magnus (16) die Ausgangsblutmenge gleich 7% des Körpergewichts gesetzt, so konnte aus den Veränderungen der Blutkörperchenzahl die jeweilige Blutmenge berechnet werden.

Nahm man weiterhin das ursprüngliche Verhältnis Blutkörperchen : Serum = 4 : 6 an, so konnte auch die jeweilige Gesamtserummenge berechnet werden. Auf diese Weise ließ sich dann der gefundene Serumkochsalz- und Serumeiweißwert umrechnen auf die Gesamtserummenge. So ließ sich ungefähr zahlenmäßig feststellen, welche Mengen von Eiweiß und Kochsalz bei dem Austausch zwischen Geweben und Blut hin und her wanderten. Genaue Angaben über die dabei angestellten Rechnungen finden sich bei Magnus. Die Annahme einer Ausgangsblutmenge von 7% und eines Ausgangsverhältnisses Serum : Erythrocyten = 6 : 4 hat natürlich etwas Willkürliches. Die so gewonnenen Zahlen sollen nur das noch weiter erläutern, was im Wesentlichen schon aus den einfachen Prozentzahlen hervorgeht. Dem Vorzeichen nach ändern sich diese Zahlen nicht auch bei irgendeiner anderen überhaupt in Frage kommenden Annahme für die Ausgangswerte.

Es konnte noch der Einwand gemacht werden, daß unter dem Einfluß der Injektionen Veränderungen im Volumen der Erythrocyten eintreten, so daß die Serummenge nicht nur durch den Wasseraustausch mit den Geweben, sondern auch durch den Wasseraustausch mit den Erythrocyten beeinflußt wird. Es würde dann bei einer Quellung der Erythrocyten der Serumeiweißprozentwert steigen bei gleichbleibender Erythrocytenzahl und umgekehrt. Die Richtigkeit der angestellten Rechnung über die Eiweißverschiebungen hat also zur Voraussetzung, daß das Blutkörperchenvolumen gleich bleibt. Magnus hat auf diese Fehlermöglichkeit auch hingewiesen und bringt

eine Kurve von Hamburger über die Veränderungen des Blutkörperchenvolumens in verschieden konzentrierten Lösungen, aus der hervorgeht, daß bei den verwendeten Lösungen das Blutkörperchenvolumen sich nicht wesentlich ändert.

Um ganz sicher zu sein, habe ich aber selbst in einem Kontrollversuch das Blutkörperchenvolumen mit dem Hämatokrit vor und nach einer 6%igen Gummi arabicum-Ringerinjektion bestimmt und fand keine Veränderung.

Zeit	Rote Blutkörperchen in Millionen	Verhältnis Plasma : Erythrocyten (Hämatokrit)
Vor der Injektion	5,685	65 : 24,5
25 Minuten nach der Injektion	5,025	50 : 17

Verhältnis der Erythrocyten vor und nach Injektion 1 : 1,13.

Die Blutmenge hat also in diesem Verhältnis zugenommen. Aus 65 Teilen Blut vor der Injektion (1. Hämatokritablesung) waren demnach $65 \times 1,13 = 73,45$ Teile nach der Injektion geworden. Wenn die Vermehrung nur auf Kosten des Plasma geschah und das Blutkörperchenvolumen gleich blieb, so mußten in den 73,45 Teilen nach der Injektion noch 24,5 Teile Erythrocyten sein, d. i. 100 : 33,3.

Abgelesen wurden bei der Hämatokritbestimmung nach der Injektion 50 : 17, d. i. 100 : 34, also eine ganz auffallend gute Übereinstimmung.

Versuche.

I. Versuche an normalen Kaninchen.

Versuch 1.

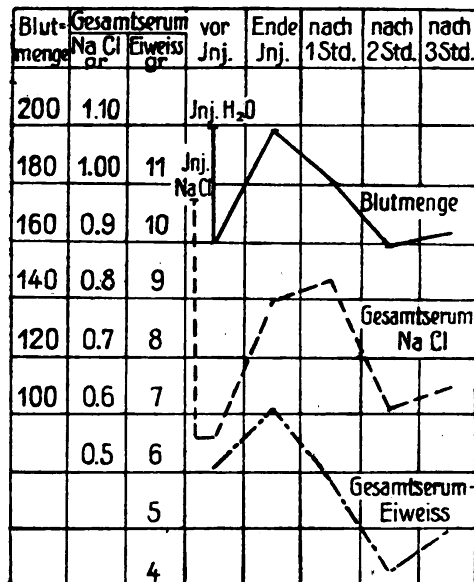
Injektion von 40 ccm Ringerlösung.

Kaninchen 98. 2270 g Gewicht. An den Vortagen 100 g Hafer und 100 g Wasser. Am Versuchstag morgens nüchtern 40 ccm Ringerlösung in die Ohrvene. Einlaufzeit 3 Minuten. NaCl-Ringerlösung 0,90%.

Tabelle 1.

Zeit	Rote Blutkörperchen	Serum NaCl in %	Serum Eiweiß in %	Blutmenge	Serummenge	Gesamtserum NaCl in g	Gesamtserum Eiweiß in g
Vor der Injektion .	5,08	0,590	6,35	159	95	0,562	6,05
Ende der Injektion	4,09	0,601	5,28	197	133	0,799	7,02
nach 1 Stunde . .	4,45	0,716	4,99	181	117	0,837	5,838
» 2 Stunden . .	5,05	0,646	4,60	159	95	0,613	4,87
» 3 » . .	4,96	0,645	4,97	163	100	0,645	4,97

Im Versuch 1 wurden einem Kaninchen 40 ccm Ringerlösung in die Ohrvene injiziert, d. i. ungefähr ein Viertel der Blutmenge und



Kurve 1. 40 ccm Ringer intravenös. NaCl-Gehalt = 0,39 g.

entspricht, auf den Menschen übertragen, ungefähr dem, was man bei Kollaps oder Blutverlusten auf einmal in die Vene einlaufen läßt.

Dabei sanken die Blutkörperchenzahlen nach der Infusion beträchtlich ab, stiegen dann wieder an und hatten nach 2 Stunden ihren Ausgangswert wieder erreicht. Das zeigt an, daß nach 2 Stunden das ganze injizierte Wasser die Gefäßbahn wieder verlassen hatte. Bei der Annahme einer Ausgangsblutmenge von 7% des Körpergewichts entsprach dabei der Erythrocytensturz am Ende der Injektion genau der injizierten Flüssigkeitsmenge, bei der Annahme einer geringeren Ausgangsblutmenge mußte am Ende der Injektion schon ein Teil des Wassers aus der Gefäßbahn ausgetreten sein.

In einer Reihe von genau gleichartig angestellten Kontrollversuchen, die der Raumersparnis halber nicht mitgeteilt werden, mußte man annehmen, daß am Ende der Injektion bereits ein Teil der injizierten Salzlösung in die Gewebe übergetreten war.

Es entspricht dies Ergebnis ganz den ähnlichen Versuchen von Magnus u. a. und zeigt, daß man die Verdünnung des Blutes am Ende der Injektion einer bestimmten Salzlösung nicht zur Unterlage von Bestimmungen der Gesamtblutmenge machen kann, wie dies neuerdings wieder de Crinis (17) wollte.

In einem der Kontrollversuche (Kaninchen von 2650 g Gewicht) sanken die Blutkörperchenzahlen am Ende der Injektion von 45 ccm 1,013 %iger Kochsalzlösung von 4,74 Millionen bis auf 3,46 Millionen. Daraus mußte geschlossen werden, daß sogar noch zu dem injizierten Wasser hinzu Wasser aus den Geweben in die Blutbahn eingeströmt war. Einen solchen Wassereinstrom habe ich sonst nach den Injektionen von reinen physiologischen Salzlösungen bei Normaltieren nicht gesehen, und es mag in diesem Fall der zu hoch geratene Kochsalzgehalt von 1,013 % der »physiologisch« beabsichtigten Salzlösung die Ursache des Wassereinstroms gewesen sein.

In allen Versuchen mit der Injektion von 40 bis 50 ccm physiologischer Salzlösung war nach 2 Stunden wieder der Ausgangswert der Blutkörperchen erreicht.

Die Beobachtung der Kochsalz- und Serumeiweißkurven zeigt, daß diese der sich in den Blutkörperchenzahlen ausdrückenden Wasserkurve durchaus nicht parallel laufen.

Schon am Ende der Injektion hat im Versuch 1 ein großer Teil des injizierten Kochsalzes die Gefäßbahn verlassen, dann erfolgt sogar ein geringer Einstrom von Kochsalz, worauf die Kochsalzwerte im Blut wieder sinken. Es ist aber zu Ende des Versuchs, wo die Erythrocytenzahlen schon lange wieder normal geworden sind, noch immer eine geringe Erhöhung des Kochsalzes vorhanden. Dies Verhalten ist nicht gesetzmäßig. Im allgemeinen hat das Blut das Bestreben, einen Kochsalzüberschuß, auch ohne daß ein entsprechender Wasserüberschuß vorhanden zu sein braucht, an die Gewebe abzugeben, und in einer Reihe der Kontrollversuche wurde dies auch erreicht, so daß die überschüssige Kochsalzrentention im Körper sich im Blut nicht auszudrücken braucht.

Besonders interessant ist das Verhalten des Serumeiweißes. Die Serumeiweißprozentwerte sind am Ende der Injektion abgesunken, rechnet man sie aber auf die Gesamtblutmenge um, so kommt eine Vermehrung der Gesamtserumeiweißmenge am Ende der Injektion heraus. An diesem Ergebnis ändert sich dem Vorzeichen nach nichts, wenn man der Berechnung eine Ausgangsblutmenge von 4 % des Körpergewichts und ein Ausgangsverhältnis Serum : Erythrocyten = 5 : 5 zugrunde legt. Nach diesem anfänglichen Einstrom von Eiweiß in die Blutbahn folgt dann ein starker Eiweißabstrom, der zu einer Verminderung des Gesamtserumeiweißwertes und zu einer ausgesprochenen Hypalbuminose führt. Dies Verhalten des Serumeiweißes kehrt in allen meinen derartigen Versuchen immer wieder.

Die Blutmenge stellt sich früher wieder ein als der Eiweißwert. Es erhellt daraus, zu welchen Fehlschlüssen man kommen kann,

wenn man aus fortlaufenden Eiweißbestimmungen allein auf den Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebe schließen will.

Um dem Einwand zu begegnen, daß die Ringerlösung nicht physiologisch sei und vielleicht dadurch das merkwürdige Verhalten des Serumeiweißes bedingt sei, machte ich auch einen derartigen Versuch mit Normosallösung.

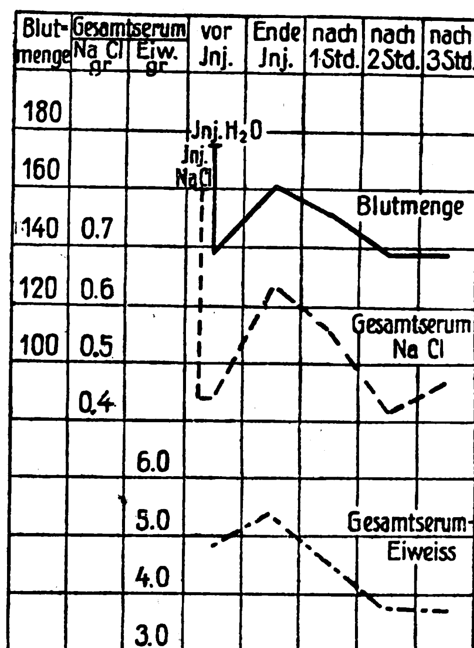
Versuch 2.

Injektion von 40 ccm Normosallösung.

Kaninchen 33. 1970 g Gewicht. Vortage wie oben. Injektionszeit 3 Minuten 10 Sekunden. NaCl-Gehalt der Normosallösung 0,913 %.

Tabelle 2.

Zeit	Rote Blutkörperchen	Serum NaCl in %	Serum Eiweiß in %	Blutmenge	Serummenge	Gesamtserum NaCl in g	Gesamtserum Eiweiß in g
Vor der Injektion .	5,43	0,540	5,92	138	82	0,443	4,85
Ende der Injektion	4,69	0,600	5,14	160	105	0,630	5,39
Nach 1 Stunde . .	4,95	0,560	4,61	150	99,8	0,559	4,60
» 2 Stunden .	5,38	0,524	4,66	138	82	0,429	3,82
» 3 » .	5,45	0,572	4,53	138	82	0,469	3,71



Kurve 2. 40 ccm Normallösung intravenös. NaCl-Gehalt = 0,365 g.

Der Versuch 2 gibt im wesentlichen die gleichen Resultate wie Versuch 1. Die Ausschläge sind etwas geringer, dies war aber auch

in den Versuchen mit Ringerlösung zuweilen der Fall. Schon am Ende der Injektion ist fast die Hälfte des injizierten Wassers und Kochsalzes wieder aus dem Blut hinausgelaufen.

2 Stunden nach der Injektion ist wieder die Ausgangszahl der roten Blutkörperchen erreicht. Das Verhalten des Serumeiweißes entspricht dem Versuch 1. Einem anfänglichen Eiweißeinstrom folgt ein erheblicher Eiweißabstrom, der zu einer Eiweißverarmung des Blutes führt.

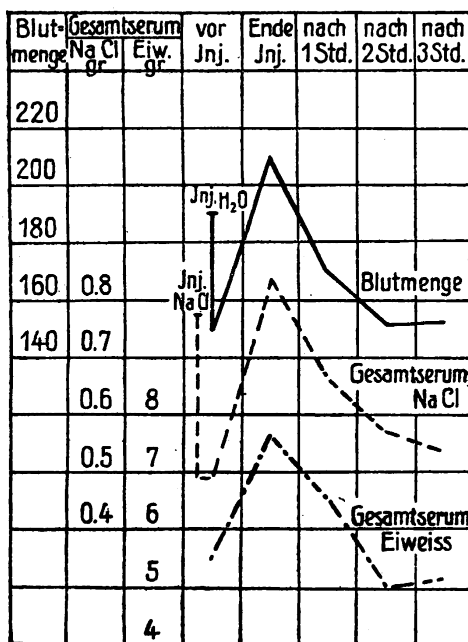
Versuch 3.

Injektion von 40 ccm 6%iger Gummi arabicum-Ringerlösung.

Kaninchen 65. 2150 g Gewicht. Vortage idem. Injektionszeit 4 Minuten 50 Sekunden. NaCl-Gehalt der Injektionslösung 0,703%.

Tabelle 3.

Zeit	Rote Blutkörperchen	Serum NaCl in %	Serum Eiweiß in %	Blutmenge	Serummenge	Gesamtserum NaCl in g	Gesamtserum Eiweiß in g
Vor der Injektion	5,54	0,553	6,12	150	90	0,497	5,50
Nach der Injektion	3,92	0,554	5,03	211	151	0,836	7,61
Nach 1 Stunde	4,62	0,573	4,41	170	118	0,676	6,57
» 2 Stunden	5,46	0,631	4,28	152	92	0,580	5,08
» 3 »	5,49	0,590	4,20	152	92	0,542	5,22



Kurve 3. 40 ccm 6%ige Gummi arabicum-Ringerlösung intravenös. NaCl-Gehalt = 0,281 g.

Das wesentliche Ergebnis des Gummi arabicum-Versuches ist, daß auch hier, wie in den Versuchen mit einfacher Salzlösung, nach 2 Stunden wieder die Ausgangszahl der roten Blutkörperchen erreicht ist. Das gleiche Ergebnis erhielt ich in zehn gleichartig angeordneten Kontrollversuchen. Im einzelnen sind aber doch Unterschiede gegenüber einfachen Salzwasserversuchen vorhanden. Während in diesen der Einstrom von Wasser aus den Geweben ins Blut während der Injektion offenbar die Ausnahme bildet, scheint dieser Einstrom in den Gummi arabicum-Versuchen die Regel zu sein.

Die Blutverdünnung am Ende der Injektion ist größer, als es dem injizierten Wasser entspricht. Dies gleicht sich aber rasch aus und an dem Schlußresultat ändert sich nichts. Ebenso ist in zwei Versuchen ein geringer Kochsalzeinstrom aus den Geweben während der Injektion wahrscheinlich. Im übrigen zeigt das Verhalten des Kochsalzes keinen besonderen Unterschied gegenüber den einfachen Salzwasserversuchen. Sehr deutlich ist der Eiweißeinstrom während der Injektion. Er wurde in einem Versuch (Kaninchen 7, 2570 g Gewicht) zu 3,6 g berechnet.

Der nachfolgende Abfall des Eiweißes unter die Norm ist auch in den Gummi arabicum-Versuchen meist sehr deutlich.

Die Diurese war in einigen Fällen, wo sie verfolgt wurde, gut. Im Versuch 3 wurden durch Ausdrücken der Blase folgende Urinwerte bekommen:

Nach 1 Stunde	14,5 ccm	0,83 %	NaCl
» 2 1/2 Stunden	13 »	0,45 »	»
» 3 »	19 »	0,44 »	»
» 24 »	48 »	0,538 »	»

Vorher war die Blase entleert worden. Gummi arabicum ließ sich nicht im Urin nachweisen. Es trat nach langem Kochen mit verdünnter Salzsäure kein Zucker auf.

Um zu zeigen, welchen Einfluß die Ernährung der Vortage auf den Ausfall des obigen Versuches hat, wurde der gleiche Versuch mit einem Rübentier wiederholt. In den übrigen Versuchen waren in den Vortagen der Einheitlichkeit und besseren Abgrenzbarkeit der Kost halber 100 g Hafer und 100 g Wasser zugeführt worden.

Der Versuch am Rübentier verlief im wesentlichen ganz übereinstimmend mit den Versuchen an den Hafertieren. Es stellte sich auch hier nach 2 Stunden wieder die alte Blutmenge ein. Die Injektion war unmittelbar von einem erheblichen Wasser- und Eiweißeinstrom in das Blut gefolgt, die Kochsalzzunahme entsprach der in-

jizierten Kochsalzmenge. Im weiteren Verlauf kam es zu einer beträchtlichen Eiweißverminderung im Blut. Das Kochsalz stellte sich wieder auf seinen Ausgangswert ein.

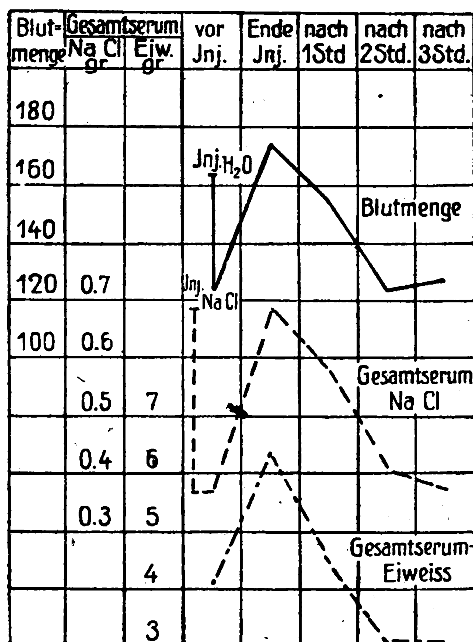
Versuch 4.

Injektion von 40 ccm 6%iger Gummi arabicum-Ringerlösung.

Kaninchen 41. 1760 g Gewicht. Rübentier. Injektionszeit 4 Minuten 25 Sekunden. NaCl-Gehalt der Gummilösung 0,784%.

Tabelle 4.

Zeit	Rote Blutkörperchen	Serum NaCl in %	Serum Eiweiß in %	Blutmenge	Serummenge	Gesamtserum NaCl in g	Gesamtserum Eiweiß in g
Vor der Injektion .	5,40	0,513	5,53	123,2	73,9	0,379	4,09
Ende der Injektion	3,82	0,550	5,19	173,7	124,4	0,682	6,48
Nach 1 Stunde . .	4,30	0,571	4,42	152,8	103,6	0,588	4,57
» 2 Stunden .	5,36	0,552	4,26	124	75	0,414	3,19
» 3 » .	5,30	0,507	4,09	126	76	0,385	3,19



Kurve 4. 40 ccm 6%ige Gummi arabicum-Ringerlösung intravenös. NaCl-Gehalt = 0,314 g.

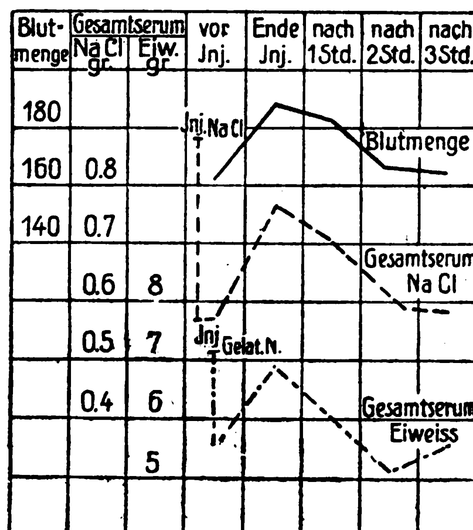
Versuch 5.

Injektion von 40 ccm 5%iger Gelatine-Ringerlösung intravenös.

Kaninchen 7. 2320 g Gewicht. Hafertier. Injektionszeit 4 Minuten 45 Sekunden. NaCl-Gehalt der Gelatinelösung 0,794%. N-Gehalt 0,641% (entsprechend 4% Eiweiß).

Tabelle 5.

Zeit	Rote Blutkörperchen	Serum NaCl in %	Serum Eiweiß in %	Blutmenge	Serummenge	Gesamtserum NaCl in g	Gesamtserum Eiweiß in g
Vor der Injektion .	5,14	0,606	5,69	162	97	0,587	**5,50**
Ende der Injektion	4,42	0,620	5,69	188	123	0,762	**6,99**
Nach 1 Stunde . .	4,59	0,609	5,20	181	116	0,706	6,03
» 2 Stunden .	5,01	0,620	5,08	166	101	0,626	**5,13**
» 3 » . .	5,03	0,590	5,55	165	100	0,590	5,55



Kurve 5. 40 ccm 5%ige Gelatine-Ringerlösung intravenös. NaCl-Gehalt = 0,317 g. N-Gehalt = 0,256 g (entsprechend 1,6 g Eiweiß).

Im Versuch 5 wurde statt einer Gummi arabicum-Lösung eine 5%ige Gelatinelösung injiziert mit dem gleichen Resultate, daß sich nach 2 Stunden wieder die Ausgangszahl der roten Blutkörperchen, d. i. die Ausgangsblutmenge, einstellte. Ebenso war es in einem Kontrollversuch. Eine Agglutination der roten Blutkörperchen durch die Gelatine trat nicht ein und störte die Auszählung nicht. Dagegen wurde das Serum gelatinös, und in dem Kontrollversuch gelang es erst 2 Stunden nach der Injektion, das Serum abzuzentrifugieren. Noch 3 Stunden nach der Injektion war das Serum eine Spur gelatinös.

Die Kochsalzkurve im Blut verlief ungefähr wie bei den Gummiversuchen. Bei der Bestimmung des Serumeiweißes mußte der Stickstoffgehalt der Gelatine in Rechnung gezogen werden. Da nur der Gesamtstickstoff bestimmt wurde, konnte nicht entschieden werden, wieviel Eiweiß und Gelatine an dem Austausch beteiligt war. Der Gesamtstickstoff war am Ende der Injektion nicht ganz entsprechend der Gelatinezufuhr gestiegen. Es muß also Stickstoff abgewandert sein. Nach Analogie der früheren Versuche liegt es nahe anzunehmen, daß es sich dabei um Gelatine gehandelt hat, und daß Eiweiß sogar eingeströmt ist. Im weiteren Verlauf sank auch in diesen Gelatineversuchen das Eiweiß (bzw. der Gesamt-N-Wert) unter den Ausgangswert ab, was in den Kontrollversuchen noch ausgesprochener war. Die Diurese war auch nach der Gelatineinjektion eine gute. Es wurde die Blase vor dem Versuch entleert. 3 Stunden nach der Injektion konnten 38 ccm Urin exprimiert werden. Diese waren nicht gelatinös.

II. Versuche an entnierten Tieren.

Da bei der raschen Regulation der Blutmenge in den bisherigen Versuchen die Niere wesentlich beteiligt sein konnte, wurden noch mehrere Versuche an vorher entnierten Hasen gemacht, da es zur Beurteilung der klinischen Brauchbarkeit der Gummilösungen ja vor allem auf die Beeinflussung des Austausches zwischen Geweben und Blut ankam.

Versuch 6.

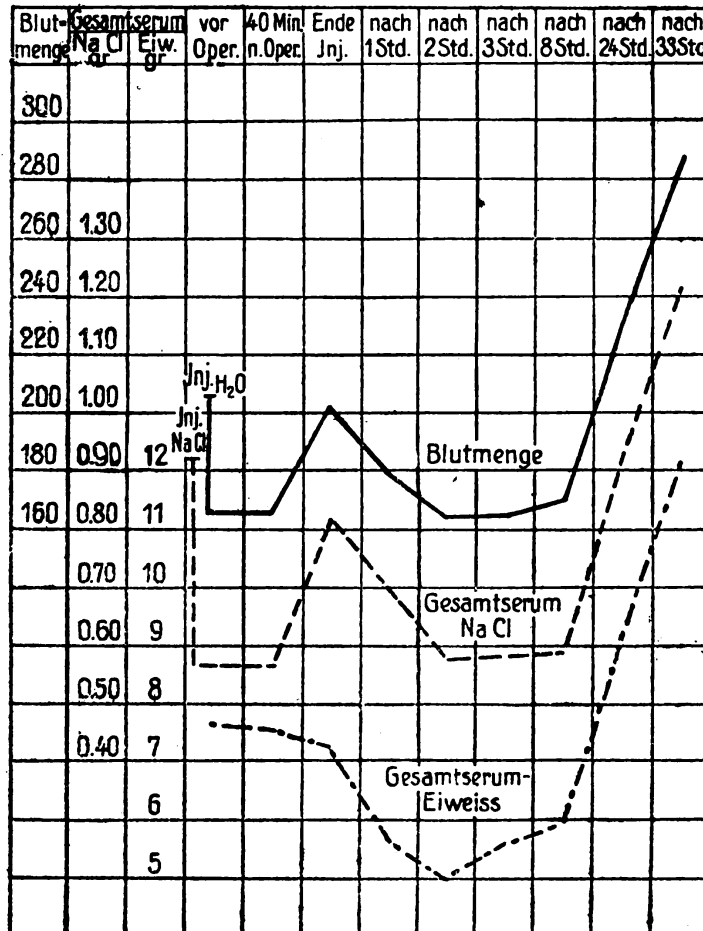
Injektion von 40 ccm Ringerlösung intravenös.

Kaninchen 7. 2360 g Gewicht. Hafervortage beim Versuch nüchtern. Entnierung von Bauchschnitt aus in Äthernarkose. Vor und 1/2 Stunde nach der Operation Blutentnahme. 40 Minuten nach der Entnierung 40 ccm Ringerlösung intravenös.

Tabelle 6.

Zeit	Rote Blutkörperchen	Serum NaCl in %	Serum Eiweiß in %	Blutmenge	Serummenge	Gesamtserum NaCl in g	Gesamtserum Eiweiß in g
Vor der Operation	5,59	0,566	7,65	165	100	0,567	7,65
40 Minuten nach der Operation . . .	5,59	0,570	7,56	165	100	0,570	7,64
Ende der Injektion	5,54	0,602	5,34	202,9	137	0,824	7,33
Nach 1 Stunde .	5,12	0,613	4,98	180	114	0,698	5,67
» 2 Stunden .	5,64	0,570	4,97	165	100	0,571	5,0
» 3 » .	5,67	0,575	5,55	165	100	0,575	5,55
» 8 » .	5,58	0,575	5,69	170	104	0,598	5,91
» 24 » .	3,81	0,570	5,55	230	164	0,934	9,1
» 33 » .	3,21	0,554	5,42	278	221	1,22	**12,08**
» 40 Std. Exitus							

Der Eingriff der Entnierung hat keinen merklichen Einfluß auf die Blutwerte ausgeübt. Die Entnierung hat den Abstrom des



Kurve 6. 40 ccm Ringerlösung intravenös. NaCl-Gehalt = 0,338 g.

Wassers aus den Geweben nicht gehindert. Wie in den Versuchen am Normaltier, ist auch bei dem entnierten Tier 2 Stunden nach der Injektion wieder der Ausgangswert der roten Blutkörperchen erreicht. Da kein Wasser durch die Niere verloren wurde, muß das ganze injizierte Wasser in die Gewebe gegangen sein. Die Blutkörperchenzahl blieb dann zunächst konstant, später trat eine beträchtliche Verminderung der Erythrocytenzahl ein, die bis zum Tod anhielt und auf einen Wassereinstrom aus den Geweben in das Blut schließen ließ.

Die Serumkochsalzkurve verhielt sich ähnlich der der Vorversuche. Mit dem späteren Sinken der Blutkörperchenzahlen blieben die Serumkochsalzprozentwerte hoch. Dies deutete auf einen starken Kochsalzeinstrom hin, wie ihn die Kurve 6 zeigt.

Das Serumeiweiß nahm prozentual und absolut gleich nach der Injektion ab, die Abnahme dauerte fort bis 2 Stunden nach der Injektion. Mit dem späteren Absinken der Erythrocytenzahlen blieben die Serumeiweißwerte hoch, woraus man auf einen erheblichen Eiweißeinstrom schließen mußte.

Der Reststickstoff betrug nach 7 Stunden 0,165 %, nach 24 Stunden 0,502 %.

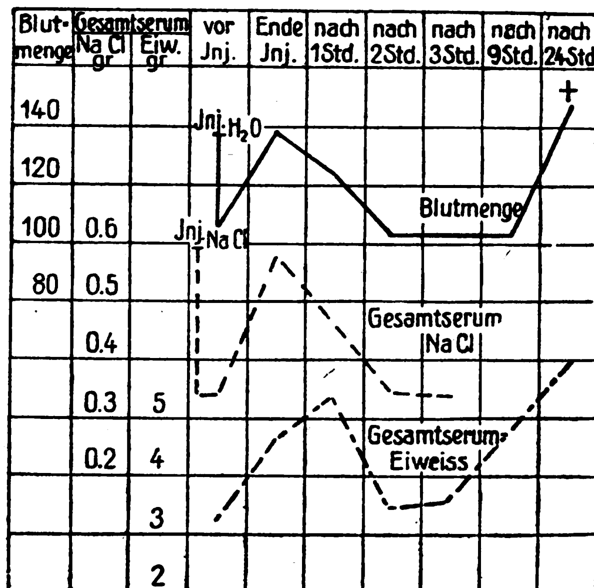
Versuch 7.

Injektion von 30 ccm 6%iger Gummi arabicum-Ringerlösung intravenös.

Kaninchen von 1500 g Gewicht. Hafervortage. Entnierung wie in Versuch 6. 30 Minuten nach Entnierung Injektion von 30 ccm 6 %iger Gummi arabicum-Ringerlösung intravenös.

Tabelle 7.

Zeit	Rote Blutkörperchen	Serum NaCl in %	Serum Eiweiß in %	Blutmenge	Serummenge	Gesamtserum NaCl in g	Gesamtserum Eiweiß in g
Vor der Injektion .	5,93	0,552	5,59	105	63	0,347	3,52
Ende der Injektion	4,44	0,592	4,79	139	97	0,574	4,63
Nach 1 Stunde . .	5,02	0,568	6,54	124	82	0,465	5,36
» 2 Stunden .	6,01	0,569	5,67	103	61	0,346	3,45
» 3 » . .	6,02	0,560	5,76	103	61	0,341	3,51
» 9 » .	6,03	—	—	103	61	—	—
» 24 » .	4,23	—	5,69	147	102	—	5,80



Kurve 7. 30 ccm 6%ige Gummi arabicum-Ringerlösung intravenös. NaCl-Gehalt = 0,254 g.

Entsprechend dem niederen Körpergewicht des Tieres wurden nur 30 ccm Lösung injiziert.

Der Gummi arabicum-Versuch an entnierten Tieren verlief genau wie der an Normaltieren. 2 Stunden nach der Injektion war der Ausgangswert der roten Blutkörperchen wieder erreicht. Die Serumkochsalzkurve zeigte, soweit sie bestimmt wurde, nichts Besonderes. Die Kurve des Gesamtserumeiweißes zeigte anfangs einen Anstieg, dann ein Absinken bis zur Norm. Später trat bei gleichzeitigem Anstieg des Rest-N bis auf 0,39 % auch in diesem Versuch eine beträchtliche hydrämische Plethora mit Eiweißeinstrom als Folge der Entnierung ein, die in diesem Falle nicht so lange verfolgt wurde wie im Versuch 6, weil das Tier starb.

Diese Versuche zeigen also für unsere Fragestellung, daß auch bei fehlenden Nieren sich das Blut von überschüssig injiziertem Wasser ebenso rasch entledigt wie bei Normaltieren und daß dieser Wasserabstrom durch den Zusatz von Gummi arabicum zur Injektionslösung nicht gehemmt wird. Weiter zeigten die Versuche, daß es am Tag nach der Entnierung beim Kaninchen zu einer hochgradigen Verminderung der roten Blutkörperchenzahlen kommt, die auf Wassereinstrom aus den Geweben in das Blut bezogen wurde. Mit diesem Wassereinstrom ging ein erheblicher Einstrom von Kochsalz und Eiweiß einher.

Zu dieser Veränderung im Blut nach Entnierung kommt es auch ohne folgende Salzwasser- bzw. Gummi arabicum-Salzwasserinfusion, wie uns mehrere Versuche lehrten, die der Raumersparnis halber nicht mitgeteilt werden.

Im vorstehenden werden Versuche mitgeteilt, in denen Kaninchen abwechselnd gewöhnliche Ringerlösung und Ringerlösung mit 6 % Gummi arabicum- oder 5 % Gelatinezusatz in die Ohrvene injiziert wurde. Die injizierte Menge entsprach ungefähr einem Viertel der vorhandenen Blutmenge und betrug meist 40 ccm. Über die Veränderung der Blutmenge bei diesen Versuchen geben fortlaufende Blutkörperchenzählungen Aufschluß. Es ergab sich das überraschende Resultat, daß nach den Gummi arabicum- bzw. Gelatineinjektionen keine länger dauernde Verminderung der Blutkörperchenzahl eintrat wie nach den gewöhnlichen Salzeinläufen. 2 Stunden nach der Injektion war in allen Fällen wieder der Ausgangswert der Erythrocyten erreicht. An diesem Resultat änderte sich auch nichts, wenn diese Versuche an vorher entnierten Tieren ausgeführt wurden. Im einzelnen verlief die Kurve der Blutmenge, die bei der Annahme einer Aus-

gangsblutmenge von 7 % des Körpergewichts aus den Erythrocytenwerten berechnet wurde, etwas verschieden. In den Gummi arabicum-Versuchen nahm die Blutmenge am Ende der Injektion in der Regel mehr zu, als der injizierten Flüssigkeitsmenge entsprach, so daß ein Einstrom von Wasser aus den Geweben erfolgt sein mußte. In den Versuchen mit gewöhnlicher Ringerlösung war das nicht der Fall. Dieser Unterschied war aber nicht immer vorhanden und glich sich sehr rasch wieder aus, und 2 Stunden nach der Injektion war auch in den Gummi arabicum-Versuchen immer die Ausgangsblutmenge erreicht.

Diese Versuchsresultate stehen in einem gewissen Gegensatz zu den Angaben von Bayliss, Kestner und Erich Meyer, die durch Gummi arabicum-Lösung eine bessere Auffüllung des Gefäßsystems erreichten als durch gewöhnliche Salzlösungen.

Zum Teil mag dieser Widerspruch seine Erklärung in dem geschilderten Wassereinstrom finden, der der Gummi arabicum-Injektion gewöhnlich folgte. Augenblicklich mögen dadurch die Gummilösungen wirksamer sein wie die reinen Salzlösungen. Eine weitere Erklärung mag darin liegen, daß sich die Angaben der genannten Autoren vorwiegend auf entblutete Tiere beziehen, während meine Versuche an Normaltieren vorgenommen wurden.

Ich habe versucht, dieser Frage gerecht zu werden und habe in einem Versuchspaar vorher den Tieren Blut entnommen und dann einmal gewöhnliche Ringerlösung und einmal Ringer-Gummi arabicum-Lösung injiziert.

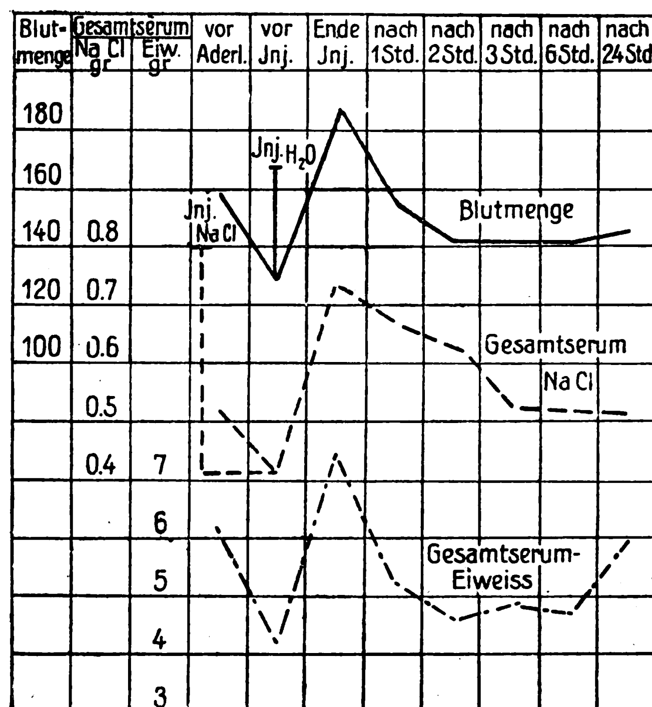
Versuch 8.

Injektion von 40 cmm Ringerlösung bei vorher entblutetem Tier.

Kaninchen von 2270 g Gewicht. Blutentnahme an der Carotis 30,8 g Injektion von 40 ccm Ringerlösung in die Ohrvene. NaCl-Gehalt der Ringerlösung 0,92 %. Während der Dauer des Versuchs nüchtern.

Tabelle 8.

Zeit	Rote Blutkörperchen	Serum NaCl in %	Serum Eiweiß in %	Blutmenge	Serummenge	Gesamtserum NaCl in g	Gesamtserum Eiweiß in g
Vor dem Aderlaß	5,75	0,548	6,47	159	95,4	0,520	6,17
Vor der Injektion	5,64	0,540	5,67	128	76,8	0,411	4,35
Ende der Injektion	3,85	0,544	5,44	187	136	0,739	7,39
Nach 1 Stunde	4,63	0,651	5,04	155	104	0,677	5,24
» 2 Stunden	5,02	0,701	5,11	142	91	0,637	4,65
» 3 »	5,02	0,587	5,29	142	91	0,534	4,81
» 6 »	5,06	0,581	5,29	141	90	0,522	4,76
» 24 »	4,97	0,569	6,34	144	92	0,523	5,83



Kurve 8. 40 ccm Ringerlösung intravenös nach vorheriger Entblutung. NaCl-Gehalt = 0,370 g.

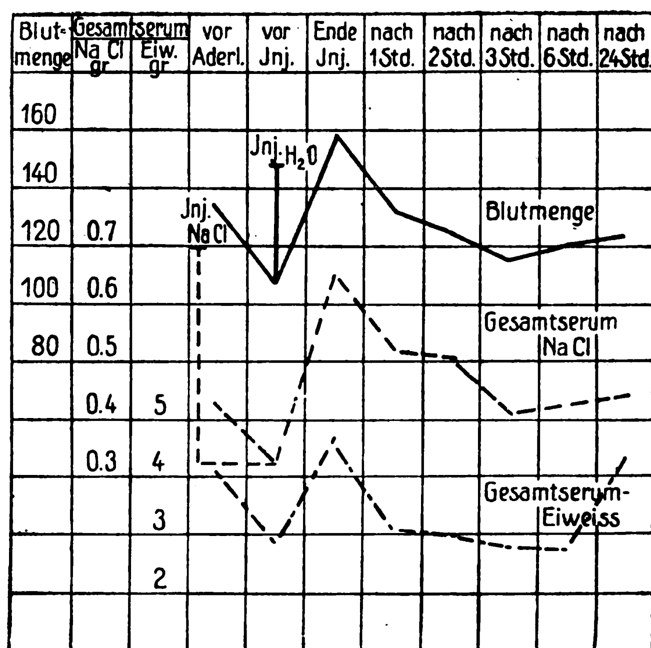
Versuch 9.

Injektion von 40 ccm Gummi arabicum-Ringerlösung bei vorher entblutetem Tier.

Kaninchen von 1930 g Gewicht. Blutentnahme aus der Carotis. Injektion von 40 ccm 6 %iger Gummi arabicum-Ringerlösung intravenös. NaCl-Gehalt der Injektionslösung 0,926 %. Während der Dauer des Versuchs nüchtern.

Tabelle 9.

Zeit	Rote Blutkörperchen	Serum		Blutmenge	Serummenge	Gesamtserum	
		NaCl in %	Eiweiß in %			NaCl in %	Eiweiß in %
Vor dem Aderlaß	5,63	0,521	5,04	135	81	0,422	4,08
Vor der Injektion	5,61	0,521	4,40	108	65	0,338	2,86
Ende der Injektion	3,81	0,562	4,05	159	116	0,651	4,69
Nach 1 Stunde	4,57	0,591	3,53	132	89	0,525	3,14
» 2 Stunden	4,84	0,622	3,72	125	82	0,510	3,05
» 3 »	5,16	0,575	3,94	116	73	0,420	2,87
» 6 »	5,05	0,568	3,76	120	77	0,437	2,89
» 24 »	4,97	0,563	5,49	122	79	0,445	4,33



Kurve 9. 40 ccm **Gummi arabicum-Ringerlösung** intravenös nach vorheriger Entblutung. NaCl-Gehalt = 0,370 g.

Die beiden Versuche verliefen ziemlich gleich. Es wurde etwa ein Fünftel der Blutmenge aus der Carotis abgelassen, vorher und nachher das Blut untersucht und dann die Lösung injiziert und fortlaufend das Blut weiter untersucht.

Unmittelbar nach der Blutentnahme war noch keine Verminderung der Erythrocyten eingetreten, nur der Serumeiweißwert war etwas niedriger. Auf die Injektion erfolgte dann ein Erythrocytensturz, der größer war, als es der injizierten Flüssigkeit entsprach. Berechnete man die Blutmenge in der Weise wie in den früheren Versuchen, so waren im Versuch 8 noch etwa 20 ccm und im Versuch 9 noch etwa 10 ccm aus den Geweben dazu eingeströmt, gleichzeitig erfolgte ein sehr beträchtlicher Eiweißeinstrom, so daß das Gesamtserumeiweiß sogar mehr war, wie vor dem Aderlaß. Hierauf sank in beiden Versuchen ungefähr gleichmäßig die Blutmenge wieder ab und hatte nach 2 Stunden einen Wert erreicht, der etwas unterhalb der Ausgangsblutmenge vor dem Aderlaß lag und nun beibehalten wurde. Das Serumeiweiß ging seinen eigenen Weg. Es nahm nach der Injektion zunächst wieder ab, es entstand eine Hypalbuminose und allmählich wurde wieder der Ausgangseiweißwert erreicht. Aderlaßwirkung und Injektionswirkung kombinieren sich in diesen Versuchen. Es ist nicht erkennbar, daß die Gummi arabicum-Ringer-

lösung den Blutverlust wirksamer zu ersetzen vermochte als die gewöhnliche Ringerlösung. Der Wassereinstrom aus den Geweben war in diesen Versuchen sogar bei der gewönlichen Salzlösung stärker als bei der Gummi arabicum-Lösung.

Bei Verwendung der 6%igen Gummi arabicum-Ringerlösung (Baylisslösung) konnte also in meinen Versuchen nicht gefunden werden, daß diese einen besonderen Vorteil zur Auffüllung des Gefäßsystems vor der gewöhnlichen Ringerlösung hatte. Bayliss gibt an, daß der Vorteil der Gummi arabicum-Lösung besonders bei einer Wiederholung der Injektion deutlich wird. In dieser Richtung habe ich keine Versuche gemacht.

Für die Frage, ob Wasser aus dem Blut abgegeben werden kann, scheint die Bindung des Wassers die ausschlaggebende Rolle zu spielen. Unter normalen Verhältnissen wird ein Überschuß von Wasser rasch aus dem Blut an die Gewebe abgegeben. Der Wasserüberschuß der Gewebe wird dann durch die Nieren ausgeschieden, ohne daß es dabei zu einer Wasservermehrung im Blut kommen muß, ja es kann dabei das Blut sogar wasserärmer sein (Veil). Hydrämie und Diurese brauchen nicht zusammenzugehen. Exstirpiert man die Nieren und injiziert dann Salzwasser in das Blut (Versuch 6), so läuft dieses ebenso rasch in die Gewebe ab wie beim Normaltier. Dies zeigt die hohe Bedeutung der Gewebe für die Regulation der normalen Blutzusammensetzung und zeigt auch, daß eine renale Störung der Wasser- und Salzausscheidung allein noch keine Hydrämie (hydrämische Plethora) macht. Bleibt eine hydrämische Plethora bestehen, so müssen noch andere Störungen da sein, die am wahrscheinlichsten in einer Änderung der Wasserbindungsfähigkeit der Blutkolloide zu suchen sind. Das Blut hält dann mehr Wasser als normal zurück, es besteht gewissermaßen ein Ödem des Blutes.

Für unsere Frage nach der Wirkung des Gummi arabicum bzw. der Gelatine handelt es sich also darum, ob diese Kolloide in der Lage sind, Wasser in vermehrter Menge in der Blutbahn zurückzuhalten. Nach meinen Versuchen scheinen sie das in den angewandten Dosen nicht zu können. In den Versuchen von Czerny mit viel höheren, fast letalen Dosen trat aber eine hochgradige Plethora ein, und ich habe einen Versuch mit einer größeren Dosis Gummi arabicum gemacht, indem ich einem Kaninchen 20 ccm einer 20%igen Gummi arabicum-Ringerlösung injizierte. In diesem Falle war die Ausgangszahl der roten Blutkörperchen erst nach 6 Stunden wieder erreicht. Genauere Mitteilung unterbleibt wegen Raummangels. In einem zweiten Versuch starb das Kaninchen während der Injektion.

Bei hochprozentiger Gummi arabicum-Ringerlösung tritt also tatsächlich eine länger dauernde Plethora ein.

Zum Verständnis dieser Vorgänge muß gefragt werden, was aus dem in die Blutbahn injizierten Kolloid wird. Ein Übertreten in den Harn war in unseren Versuchen nicht nachzuweisen, in den Versuchen von Pugliese war es zu beobachten. Ein rasches Übertreten in die Gewebe ist wahrscheinlich.

Bei der Gelatine ließ sich das rasche Verschwinden leicht feststellen. In einem Versuch war schon 2 Stunden nach der Gelatineinjektion das Serum nicht mehr gelatinös, in einem anderen Versuch war nach 3 Stunden nur noch eine Spur Gelatine vorhanden.

Es erscheint am wahrscheinlichsten, daß in unseren vergleichenden Versuchen mit gewöhnlicher Ringerlösung und Gummi arabicum-(Gelatine-)Ringerlösung ein längeres Verbleiben des injizierten Wassers in der Blutbahn deshalb nicht auftrat, weil das wasserbindende Kolloid selbst so rasch die Blutbahn verließ.

Bei Anwendung größerer Dosen von Gummi erfolgte dieser Abstrom des Kolloids langsamer, und deshalb war in diesen Versuchen auch eine länger dauernde Plethora da.

Die Diurese haben wir nicht in allen Versuchen genau verfolgt. Gewöhnlich war sie schlecht in den Gummi arabicum-Versuchen, aber in einigen genau kontrollierten Fällen (z. B. Versuch 3) wurde die ganze injizierte Wassermenge in wenigen Stunden wieder ausgeschieden. Hier konnte also sicher Wasser für die Diurese frei gemacht werden.

Daß die Kolloide Gummi und Gelatine aber Wasser zurückhalten können, das zeigen die Diureseversuche von Knowlton u. a., und das zeigten mir Diureseversuche, die ich mit subkutaner Injektion von Ringerlösung mit und ohne Zusatz von Gummi arabicum (Gelatine) an Kaninchen machte. Die Ringerlösung allein wurde in 2 Stunden schon wieder ausgeschieden, die Gummi arabicum-(Gelatine-)Ringerlösungen wurden retiniert. Hierher gehört auch der bekannte Versuch von Eppinger (18) über die Verzögerung der Kochsalzausscheidung bei Gelatinezusatz zur subkutanen Kochsalzinfusion.

Das genaue Verhalten des Serumeiweißes bietet besonderes Interesse. Während Ludwig die Meinung vertrat, daß die Änderung des Wassergehaltes des Blutes parallel der Anderung der Eiweißprozentwerte geht, daß also der absolute Eiweißgehalt des Blutes während solch kurzdauernder Versuche konstant bleibt, hat Magnus in seinen schon mehrfach erwähnten Versuchen gezeigt, daß die Regulation des Eiweißgehaltes des Blutes in gewissem Grade unab-

hängig ist von den Wasserverschiebungen. Es zeigte sich in den Versuchen von Magnus, daß sich in einzelnen Fällen der absolute Eiweißgehalt des Serums nach intravenösem Einlauf von verdünnten Salzlösungen nicht erheblich änderte, daß aber in anderen Fällen ein reichlicher Eiweißverlust eintrat.

Nur in einem Falle, in dem eine konzentrierte Salzlösung injiziert wurde, fand Magnus, daß am Schluß der Injektion das Gesamtserumeiweiß um etwa 5% zugenommen hatte. Die Berechnung machte Magnus in der Weise, wie ich sie in meinen obigen Versuchen von ihm übernommen habe.

Magnus schloß aus seinen Versuchen, daß Eiweiß aus der Blutbahn ein- und ausgehen kann.

Die Frage der Permeabilität der Gefäßwände für Eiweiß ist später vielfach untersucht worden. Asher sagt, man kann im allgemeinen annehmen, daß jeder einzelne bekannte Bestandteil des Blutplasmas in der einen oder anderen Richtung durch die Kapillarwand hindurchtreten kann. Einerseits sind bekanntermaßen die Stoffe des Blutes für die Ernährung und die Leistung der Zellen erforderlich, andererseits ist bisher die Entstehung irgendeines Stoffes in der Blutbahn unbekannt. Daher müßten die Blutbestandteile und unter ihnen auch das Eiweiß in die überall geschlossene Blutbahn von außen hereingekommen sein. Da das Serumeiweiß ausgesprochen arteigen ist, so muß es von den Gewebszellen des Organismus irgendwo aufgebaut werden, und von da in die Blutbahn eintreten.

Es können also auch kolloide Bestandteile in der Norm die Kapillarwand passieren. Wie dieser Durchtritt vor sich geht, ob das Eiweiß als solches durchtritt oder einen Abbau und Wiederaufbau erfährt, ist ein Spezialfall der allgemeinen Frage, wie das Eiweiß die Zellwände passiert. Höber wirft für die Kapillarwand die Frage auf, ob das Eiweiß durch die Zelle oder interzellulär durchwandert. Über diese Frage kann man bisher nur Vermutungen aufstellen. Beim Durchtritt durch die Darmwand kommt es im allgemeinen sicher zu einem sehr weitgehenden Abbau des Eiweißes, daß aber anscheinend auch unabgebautes Eiweiß durch die Darmwand durchtreten kann und auch durch die Gefäßwände, zeigten die Versuche, wo bestimmte Eiweißkörper nach ihrer peroralen Verabreichung im Blut erschienen.

Der Umfang dieses Eiweißdurchtritts durch die Gefäßwände wird unter normalen Bedingungen von den meisten Autoren nur sehr gering geschätzt. Eppinger meint, daß normalerweise nur eine sehr eiweißarme Flüssigkeit aus dem Blut in die Gewebe übertritt und daß das Gewebewasser arm an Eiweiß ist. Einen stärkersn Eiweißaustritt

nimmt er bei geschädigten Gefäßen an und bringt ihn in Beziehung zur Ödembildung.

Für die Praxis der Blutuntersuchungen ist vor allem die Frage von Bedeutung geworden: Ist die Gesamtserumeiweißmenge in der Gefäßbahn so konstant und unabhängig von dem Wasserwechsel, daß man aus einer Zunahme des Serumeiweißwertes auf einen Flüssigkeitsaustritt und aus einer Abnahme auf einen Flüssigkeitseintritt schließen darf?

Böhme (19) meint, daß dies der Fall sei, und daß deshalb fortlaufende Refraktometerbestimmungen einen brauchbaren Maßstab für die Beurteilung von Wasserverschiebungen zwischen Blut und Geweben geben.

Veil (20), dem wir so wertvolle Arbeiten über die Blutkonzentration verdanken, schreibt dazu, daß die Serumeiweißkörper Schwankungen erleiden können, die relativ unabhängig vom Wassergehalt sind, daß auf der anderen Seite aber die Erythrocyten und das Hämoglobin die dem Blut eigensten Körper sind, die die Blutbahn nicht mit den Serumeiweißkörpern verlassen und daß deshalb die Bestimmung der letzteren (gemeint sind wohl die Erythrocyten und das Hämoglobin) unter gewissen Umständen für die Kenntnis der Blutkonzentration von größter Wichtigkeit sein müsse. Er verlangt deshalb, daß der Vergleich der beiden Konzentrationen, der Erythrocyten bzw. der Hämoglobinkonzentration mit der Serumeiweißkonzentration gezogen wird. In seinen späteren Arbeiten, so besonders in den Arbeiten über die intermediären Veränderungen im Chlorstoffwechsel (21) und über die Wirkung der Purinkörper (Veil und Spiro 22) hat er aber selbst seine frühere Forderung verlassen und sich mit Refraktometerbestimmungen begnügt und ist, wie mir scheint, dadurch namentlich, was die Purinkörper betrifft, zu manchen unvollständigen Schlüssen gekommen[1]).

Ich habe schon in verschiedenen Arbeiten (23—26) auf die Unstimmigkeiten der Erythrocyten und Serumeiweißkurven hinweisen können und gezeigt, daß das Serumeiweiß oft ganz unabhängig vom Wasserwechsel Schwankungen erleidet, und daß es zur richtigen Beurteilung der Wasserverschiebungen zwischen Geweben und Blut und der Eiweißveränderung nötig ist, die Erythrocyten bzw. Hämoglobinkurven mit den gleichzeitig aufgenommenen Eiweißkurven in Beziehung zu setzen. Sehr oft entsprechen die Änderungen der Serumeiweißwerte den Änderungen der Erythrocytenwerte, aber es

1) Nonnenbruch, Kongreß Wiesbaden 1921. Ausführliche Mitteilung folgt.

gibt genug Zustände, wo dies nicht der Fall ist und wo die Serumeiweißwerte den Erythrocytenwerten entgegengesetzte Änderungen erfahren, so daß man einmal einen Eiweißeinstrom in die Gefäßbahn und ein andermal einen Eiweißausstrom annehmen muß. Der Eiweißabstrom ist etwas Geläufigeres wie der Eiweißeinstrom. Magnus fand diesen nur einmal in seinen Versuchen und stellte ihn als etwas ganz Besonderes hin. Groß und Kestner (24) fanden in Versuchen auf dem Monte Rosa nach starken Schweißverlusten ein Sinken der Hämoglobinwerte bei gleichzeitigem Anstieg der Refraktionswerte, also einen Wasser- und Eiweißeinstrom. Cohn (28) hat weiterhin unter Kestner diese Versuche in Hamburg wiederholt und fand, daß diese Veränderungen im Blut auch nach Schwitzbad ohne körperliche Anstrengung eintraten, während sie nach Muskelarbeit ohne Schweißverlust ausblieben. In einem Gegensatz dazu stehen allerdings die Ergebnisse von Schwitzversuchen, die Bogendörfer (29) an unserer Klinik machte und in denen regelmäßig eine Zunahme der unter allen Kautelen gezählten Erythrocyten nach dem Schwitzbad eintrat. Diese Zunahme war in vier Versuchen von einer Zunahme des Serumeiweißes und dreimal von einer Abnahme des Serumeiweißes begleitet.

Einen Eiweißeinstrom hat kürzlich auch Öhme (13) angegeben als Folge einer reichlichen peroralen Wassergabe bei einem naßgefütterten Kaninchen. Er meint, daß eine eiweißreiche Lymphe einströmte.

Wie es zu der Vermehrung des Serumeiweißes in der Gefäßbahn kommt, ist eine unentschiedene Frage. Sehr unwahrscheinlich ist es, daß es sich um ein einfaches Durchtreten des Eiweißes aus dem Gewebssaft handelt. Wahrscheinlicher scheint mir, daß die Regulation des Bluteiweißes in bestimmten Organen erfolgt, wobei in erster Linie an die Leber und an den reticulo-endothelialen Apparat zu denken ist. Wir werden in einer weiteren Mitteilung hören, daß das Theophyllin in ausgesprochener Weise das Bluteiweiß zu vermehren vermag.

Diese Wirkung wäre am einfachsten so zu erklären, daß das Theophyllin die betreffenden das Bluteiweiß bildenden Organe zu vermehrter Tätigkeit anregt.

In den in dieser Arbeit mitgeteilten Versuchen mit Injektion von physiologischen Salzlösungen mit und ohne Gummi arabicum-(Gelatine-)Zusatz war ein gewisser Typus im Verlauf der Kurven des Gesamteiweißes zu erkennen. Unmittelbar nach der Injektion stieg die Kurve an, um dann allmählich bis unter den Ausgangswert zu sinken, wo

sie noch verblieb, als die Gesamtblutmenge schon wieder die Norm erreicht hatte. Es handelte sich dabei zum Teil um sehr erhebliche Mengen von wanderndem Eiweiß. In manchen Versuchen waren nach der Injektion bis zu 30% der ursprünglichen Gesamtserumeiweißmenge in die Gefäßbahn eingeströmt.

Die berechneten Zahlen für das Gesamtserumeiweiß und die Blutmenge gehen von einer willkürlichen Schätzung der Ausgangsblutmenge und des Ausgangsverhältnisses Plasma : Erythrocyten aus, aber es ändert sich an dem Ergebnis im Prinzip nichts, wenn man die Rechnung von irgend welchen überhaupt in Frage kommenden Ausgangswerten aus anstellt. Das Wesentliche ist schon aus dem Vergleich der Kurven der Prozentwerte zu erkennen. Veränderungen im Blutkörperchenvolumen als Fehlerquelle sind abzulehnen. Die Basis der ganzen Berechnungen, die fortlaufend bestimmten Erythrocytenzahlen, ist mit größter Sorgfalt gewonnen worden. Auf die Berechtigung, die Erythrocytenzahlen als zuverlässigen Maßstab der Änderungen der Blutmenge zu gebrauchen, wurde oben hingewiesen. Diese Versuche zeigen also von neuem und besonders deutlich, daß das Eiweiß in der Blutbahn in erheblichem Grade schwanken und zu- und abnehmen kann. Diese Schwankungen sind den Wasserschwankungen nicht parallel. Fortlaufende Refraktometerbestimmugen allein können kein Urteil über den Austausch zwischen Blut und Geweben erlauben. Es scheint, daß das Blut sich vor einem zu starken Sinken seines Eiweißspiegels schützt. Die Injektion einer eiweißfreien Lösung wirkt als starker Reiz auf die Albuminurie in das Blut. Diese verhindert, daß der Eiweißspiegel zu stark absinkt. Mit dem Abwandern des injizierten Wassers in die Gewebe und durch die Nieren wird dieser Überschuß des Blutes an Eiweiß wieder abgegeben und darüber hinaus tritt noch Eiweiß aus der Blutbahn aus, so daß vorübergehend eine echte Hypalbuminose besteht. Diese gleicht sich im Verlauf der nächsten Tage wieder aus.

Ein Interesse für sich beanspruchen noch in den obigen Versuchen die Verhältnisse im Blut nach Entnierung. Die ersten Stunden nach diesem Eingriff gibt es noch keine besonderen Konzentrationsänderungen. Am Tage nach der Entnierung sehen wir aber eine beträchtliche Verminderung der roten Blutkörperchenzahlen als Ausdruck eines Wassereinstroms aus den Geweben. Dieser Erythrocytensturz nimmt zu bis zum Tod.

Bei dem kurzdauernden Versuch und dem hellbleibenden Serum ist ein abnormer Zerfall von Erythrocyten als Ursache der Verminderung abzulehnen. Es entsteht vielmehr eine hydrämische Plethora,

und eine solche dürfte wohl auch bei den niederen Erythrocytenzahlen der chronischen Nephritiden mit im Spiele sein.

Die Serumeiweiß- und Kochsalzwerte machen diesen Erythrocytensturz nicht mit, und es muß eine sehr hochgradige, ungefähr 100% betragende Vermehrung des Gesamtserumeiweißes und des Gesamtserumkochsalzes angenommen werden. Dadurch bleibt der Blutspiegel dieser Substanzen erhalten.

Zusammenfassung.

In Versuchen an Kaninchen wurde geprüft, welche Veränderungen im Blut nach intravenöser Injektion von 40 ccm Ringerlösung mit und ohne Zusatz von 6% Gummi arabicum(Bayliss-Lösung) bzw. 5% Gelatine eintreten. Die injizierte Menge betrug etwa ein Viertel der Blutmenge und sollte, auf den Menschen übertragen, ungefähr der Menge entsprechen, die man bei Kollaps oder Blutverlusten in die Vene einlaufen läßt. Blutkörperchen, Serumeiweiß und Serumkochsalz wurden fortlaufend bestimmt und die Werte für Blutmenge, Gesamtserumeiweiß und Gesamtserumkochsalz wurden daraus nach dem Vorbild von Magnus durch Annahme einer Ausgangsblutmenge gleich 7% des Körpergewichtes und eines Ausgangsverhältnisses Plasma : Erythrocyten = 6 : 4 berechnet. Es ergab sich, daß nach den Gummi arabicum-(Gelatine-)Ringerlösungen keine länger dauernde Verminderung der Erythrocytenzahl als Ausdruck einer vermehrten Blutmenge auftrat. Nach 2 Stunden war in allen Fällen wieder der Ausgangswert der Erythrocytenzahlen erreicht. Daran änderte sich nichts, wenn der Versuch an vorher entnierten Tieren gemacht wurde. Auch bei vorher entbluteten Tieren waren die Veränderungen im Blut nach Salzwassereinläufen mit und ohne Gummi arabicum-Zusatz die gleichen. Ebensowenig war dies der Fall, wenn anstatt der »unphysiologischen« Ringerlösung die »physiologische« Normosallösung verwendet wurde. Nur nach Injektion sehr hochprozentiger Gummi arabicum-Lösung kam es zu einer länger dauernden Plethora. Die Ursache für diese Versuchsergebnisse wurde darin gesucht, daß die injizierten Kolloide selbst bald in die Gewebe gehen und damit auch ihr wasserbindender Einfluß im Blut wegfällt. Bei der Gelatine konnte dieses Schwinden aus dem Blut gut verfolgt werden.

Die Diurese war im allgemeinen nach den Gummi arabicum-(Gelatine-)Injektionen gehemmt, in einigen genau verfolgten Fällen wurde aber das injizierte Wasser im Verlauf von 2—3 Stunden wieder ausgeschieden. Nach subkutaner Injektion blieb bei den Gummi

arabicum-(Gelatine-)Injektionen die Diurese ganz aus, während sie nach Injektion gewöhnlicher Ringerlösung sehr stark war.

Auf die intravenöse Injektion folgte eine Verminderung der Erythrocyten. Diese war oft größer, als der injizierten Flüssigkeitsmenge entsprach, so daß man annehmen mußte, daß unter dem Einfluß der Injektionen noch Wasser außerdem aus den Geweben in die Blutbahn eingeströmt war. Dies war häufiger bei den Gummi arabicum-Injektionen der Fall. In anderen Fällen mußte man nach der Erythrocytenzählung annehmen, daß am Ende der Injektion schon beträchtliche Mengen Wasser die Gefäßbahn verlassen hatten. Nach 2 Stunden war aber in allen Fällen wieder der Ausgangswert erreicht.

Diese Untersuchungen geben also keine Unterlage für die Annahme, daß die gewöhnlich benutzte 6%ige Gummi arabicum-Ringerlösung (Baylisslösung) einen besonderen Vorteil zur Auffüllung des Gefäßsystems vor der gewöhnlichen Ringerlösung hat[1]).

Die Veränderungen der Serumeiweißwerte verliefen nicht parallel den Veränderungen der Erythrocytenwerte. Am Ende der Injektion war gewöhnlich die Verminderung der Serumeiweißwerte viel geringer als die Verminderung der Erythrocytenzahlen, so daß ein Einstrom von Eiweiß in die Gefäßbahn während der Injektion angenommen werden mußte. Diese Vermehrung des Gesamtserumeiweißes am Ende der Injektion betrug nach unserer Berechnung oft etwa 30%. Später folgte dann ein Eiweißabstrom, der zu einer ausgesprochenen Hypalbuminose führte. Nachdem die Blutkörperchenzahlen schon wieder den Ausgangswert erreicht hatten, blieben die Serumeiweißwerte noch niedrig. Es handelte sich dabei um sehr eklatante Unterschiede. Fortlaufende Serumeiweißbestimmungen allein können also kein Urteil erlauben über Veränderungen der Blutmenge.

Am Tage nach der Entnierung kommt es bei Kaninchen zu einem rapiden Sinken der Erythrocytenzahlen, während die Serumeiweiß-

1) Nachtrag bei der Korrektur: Aus der nunmehr erhaltenen Arbeit von Bayliss (National Health Insurance. Special Report Nr. 25 und 26) geht hervor, daß die Engländer vor allem die blutdrucksteigernde Wirkung des Gummi arabicum therapeutisch verwertet haben. Sie fanden, daß bei ausgebluteten Tieren Gummi arabicum-Injektionen den Blutdruck nachhaltiger und stärker steigerten wie gewöhnliche Salzwassereinläufe. Nach meinen Untersuchungen muß man schließen, daß diese blutdrucksteigernde Wirkung nicht so sehr auf einer besseren Auffüllung des Gefäßsystems beruht, als auf einer speziell blutdrucksteigernden Wirkung des Gummi arabicum. Zondek (B. Z. 116) möchte die Wirkung des Gummi arabicum auf das Herz auf seinen Calciumgehalt zurückführen.

werte und Serumkochsalzwerte ihr Niveau ziemlich beibehalten. Daraus muß auf einen starken Einstrom von Wasser, Kochsalz und Eiweiß in die Gefäßbahn geschlossen werden. Es entsteht eine hydrämische Plethora. Die Vermehrung des Gesamtserumeiweißes beträgt etwa 100 %. Für die chronischen Nephritiden ergibt sich daraus der Schluß, daß die bei ihnen vorkommende Anämie wohl nur zum Teil eine echte Anämie ist, zum Teil aber vielleicht durch eine hydrämische Plethora vorgetäuscht wird.

Literatur.

1. Pugliese, Z. f. Biol. 1910, Bd. 54. — 2. Spiro, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 41. — 3. Knowlton, Journal of Physiol. Bd. 43. — 4. G. N. Stewart, Western Reserve University Cleveland Vol. VI, 1920. — 5. Cori, Wiener klin. Woch. 1921, Bd. 15. — 6. Bayliss, J. of Phys. Bd. 23 u. 24, S. 50. — 7. d'Errico, Z. f. Biol. Bd. 49. — 8. Czerny, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. — 9. Kestner, Münch. med. Woch. 1919, S. 1086. — 10. Bayliss, Journal of the roy. army med. corps. Bd. 34. — I1. Jacobi und Albnese, zitiert Kongreßzentralblatt Bd. 13, S. 344. — 12. Erich Meyer und Seyderhelm, Kongreß für inn. Medizin 1921. — 13. Öhme, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 89. — 14. Nonnenbruch, Arch. f. klin. Med. Bd. 136, S. 178. — 15. Epstein, American Journal of Surgery 1917. — 16. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44. — 17. de Crinis, Zeitschr. f. phys. Chemie 1917, Bd. 99, S. 131. — 18. Eppinger, Zur Path. u. Ther. des menschlichen Ödems, Berlin 1917. — 19. Böhme, D. Arch. f. kl. Med. Bd. 103. — 20. Veil, D. Arch. f. kl. Med. Bd. 112. — 21. Derselbe, Ebenda Bd. 91. — 22. Veil und Spiro, Münch. med. Woch. 1918, S. 1119. — 23. Nonnenbruch und Szyszka, Arch. f. Path. u. Pharm. B. 86. — 24. Nonnenbruch und Bogendörfer, D. Arch. f. kl. Med. Bd. 133. — 25. Nonnenbruch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 89. — 26. Derselbe, Ebenda Bd. 136. — 27. Groß und Kestner, Z. f. Biol. Bd. 70. — 28. Cohn, Ebenda. — 29. Bogendöfer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 89.

XII.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. Minkowski.)

Über den Reaktionstypus des Gallenfarbstoffes und über die quantitativen Verhältnisse von Bilirubin und Cholesterin im Blut bei verschiedenen Ikterusformen.

Von

F. Rosenthal und K. Meier.

In einer früheren Mitteilung (37) haben wir über die quantitativen Beziehungen zwischen Bilirubin und Cholesterin im Blut bei den verschiedenen menschlichen Ikterusformen berichtet. Es ergab sich hierbei, daß zwischen Bilirubinämie und Cholesterinämie auch bei den mit Gallenstauung einhergehenden Gelbsuchtformen keine gesetzmäßigen Proportionen bestehen, und daß bei den oft beträchtlichen Divergenzen zwischen Blutbilirubin und Blutcholesterin primäre oder sekundäre dynamische Funktionsstörungen der Leber ebenso wie Störungen der enteralen Cholesterinresorption und des intermediären Cholesterinstoffwechsels neben den event. zur Gallensperre führenden mechanischen Faktoren eine wichtige, im einzelnen nicht abzugrenzende Rolle spielen. Immerhin zeigt sich, wenn man von dem früher geschilderten Absinken des Cholesterinspiegels bei komplettem chronischen Choledochusverschluß absieht, daß die mit Gallensperre einhergehenden menschlichen Ikterusformen konstant durch eine mehr oder minder hochgradige Hypercholesterinämie ausgezeichnet sind, und daß gegenüber diesen mit universellen Störungen der Gallenausscheidung verbundenen Ikterusformen bestimmte, mit gesteigertem Blutzerfall einhergehende, nicht von Gallenstauung begleitete Gelbsuchtformen, wie der hämolytische Ikterus und der Ikterus bei der perniziösen Anämie, durch einen normalen bzw. herabgesetzten Cholesteringehalt des Blutes ausgezeichnet sind (vgl. Literatur bei 37).

Diese auf der Grundlage isolierter rein funktioneller Störungen des Leberapparates zustande kommenden reinen Formen des dynamischen hämolytischen Ikterus stellen nach dem Ausdruck der Franzosen einen sog. dissoziierten Ikterus dar, bei dem es nicht zu einem Übertritt aller in der Galle vorhandenen Bestandteile kommt, bei dem sich vielmehr die Funktionsstörung der Leber anscheinend auf eine elektive Insuffizienz der Bilirubinausscheidung beschränkt. Dem entsprechend ist für diese hämolytisch-dynamischen Ikterusformen nicht allein die beträchtliche Diskrepanz zwischen Bilirubinämie und normalem Cholesteringehalt im Blut, sondern auch die seit Leyden bekannte und von Lyon-Caen, Eppinger, Gilbert neuerdings wieder betonte Diskrepanz von Gallenfarbstoff und Gallensäuren im Blut und Urin charakteristisch.

Der Cholesteringehalt des Serums wird damit neben dem Gallensäuregehalt von Blut und Urin bis zu einem gewissen Grade ein differentialdiagnostisches Blutsymptom der menschlichen Gelbsuchtformen.

Es lag nahe, unter diesen Gesichtspunkten gewisse strittige Fragen der Ikteruspathologie des Menschen und der Tiere von neuem zu untersuchen und die Befunde, wie in der vorangehenden Mitteilung, zu den Ergebnissen der für die moderne Ikteruslehre bedeutungsvollen Methode von Hijmans van den Bergh in Beziehung zu setzen, die bekanntlich nicht nur eine quantitative Messung des Gallenfarbstoffgehaltes im Serum gestattet, sondern auch durch den verschiedenen Ausfall der Reaktion eine gewisse Klassifizierung der Ikterusformen ermöglicht.

Wir behandeln in dieser Mitteilung von menschlichen Ikterusformen noch den Icterus neonatorum und von den experimentellen Ikterusformen die Toluylendiaminvergiftung, den Ikterus der Phenylhydrazinanämie und der Phosphorvergiftung.

Wenden wir uns zunächst dem Ikterus der Neugeborenen zu, so ist der Stand unserer heutigen Kenntnisse in den Darstellungen von Stadelmann, Eppinger, Yllpö, Heynemann, Lepehne zusammengefaßt. Der Nachweis Lepehnes, daß das Serumbilirubin beim Icterus neonatorum den Typus des Bilirubins vom hämolytisch-dynamischen Ikterus aufweist, in seinen Eigenschaften also mit dem Serumbilirubin des hämolytischen Ikterus und der perniziösen Anämie übereinstimmt, reiht, sofern man die van den Berghsche Methode als Einteilungsprinzip der Gelbsuchtformen gelten lassen darf, die Gelbsucht der Neugeborenen in die Reihe der Gelbsuchtformen ohne

mechanische Gallensperre ein. Damit erledigen sich eigentlich alle Theorien, die die Entstehung des Neugeborenenikterus auf eine mechanische Rückstauung bereits fertig gebildeter Galle zurückführen. In der Tat haben auch Eppinger, Abramow, Knöpfelmacher bei der histologischen Untersuchung der Leber niemals mit der Eppingerschen Gallenkapillarmethode Verlegungen der Gallenkapillaren durch Gallenthromben bzw. Erweiterungen oder gar Einrisse der Gallenkapillaren gesehen. Eine Erklärung der Pathogenese des Icterus neonatorum wird somit in erster Linie von funktionellen Störungen der Gallenfarbstoffausscheidung innerhalb der Leberzellen des Neugeborenen auszugehen haben.

Die hier in Betracht kommenden einzelnen Möglichkeiten zu skizzieren, erübrigt sich im Hinblick auf die genannten Bearbeitungen der Frage. Nur auf zwei Befunde sei hingewiesen, durch die die Existenz funktioneller Störungen der Säuglingsleber gestützt wird: einmal der Befund Heynemanns von der herabgesetzten Lävulosetoleranz des Neugeborenen, und der von uns mittels des Trypanosomenexperimentes erbrachte Beweis, daß die Leber des Neugeborenen auch in ihrer serologischen Funktion als ein unausgereiftes, funktionell unterwertiges Organ anzusehen ist. Alles in allem spricht die Summe der vorliegenden klinischen Erfahrungen mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Genese des Icterus neonatorum komplexer Natur ist, und daß sich an seiner Entstehung sowohl Prozesse eines gesteigerten Blutzerfalls, wie postfötal noch anhaltende Unterfunktionszustände besonders der galleausscheidenden Apparate beteiligen.

Es schien uns wünschenswert, die in unsererer früheren Mitteilung eingehend behandelte Frage der quantitativen Beziehungen zwischen Gallenfarbstoff und Cholesterin im Serum auch beim Icterus neonatorum zu untersuchen. Ähnelt der Ikterus der Neugeborenen dem hämolytischen Ikterus und dem Ikterus der perniziösen Anämie, mit denen er hinsichtlich des Reaktionstypus seines Serumbilirubins übereinstimmt, dann war eine weitgehende Diskrepanz zwischen Bilirubin und Cholesterin im Serum zu erwarten; spielt bei seiner Entstehung eine mechanische Komponente eine wesentliche Rolle, steht er in verwandtschaftlichen Beziehungen zu den mit Gallenstauung einhergehenden Gelbsuchtformen des Erwachsenen, dann war mit einer Vermehrung des Cholesteringehaltes des Serums zu rechnen.

Wir haben zu diesem Zwecke das schon physiologisch ikterische Serum des Neugeborenen auf seinen Bilirubin- und Cholesteringehalt nach Hijmans van den Bergh und Autenrieth-Funk untersucht.

Seit **Yllpö** und **Ada Hirsch** wissen wir, daß bereits bei jedem Neugeborenen eine deutliche Bilirubinämie besteht, die in den ersten Tagen der Geburt stets eine deutliche Steigerung erfährt, auch ohne daß ein klinisch nachweisbarer Ikterus in die Erscheinung zu treten braucht. Um uns über die normalen Cholesterinwerte im Serum vor der Geburt zu orientieren, haben wir auch an einem Fötus des 7. Monats den Cholesteringehalt des Serums untersucht.

Tabelle 1.

Neugeborenenserum.

Fall Nr.	Direkte Diazoreaktion	Bilirubineinheiten bei indirekter Diazoreaktion	Cholesteringehalt des Serums in %
1	Nach 1 Stunde —	1,75	0,061
2	„ 1 „ —	1,7	0,065
3	„ 1 „ —	1,75	0,052
4	Nach 45 Minuten Spur rosa	1,75	0,054
5	Nach 1 Stunde —	1,9	0,066
6	„ 1 „ —	1,8	0,061
7	Nach 30 Minuten Spur rosa	1,75	0,042

Cholesteringehalt des fötalen Serums (7. Monat 0,07%).
Cholesteringehalt des normalen Serums beim Erwachsenen 0,1—0,18%.

Wie aus den in Tabelle 1 zusammengefaßten Ergebnissen hervorgeht, besteht im Neugeborenenserum eine ausgesprochene Diskrepanz zwischen Bilirubinwerten und Cholesteringehalt des Serums; den über die Norm hinaus deutlich erhöhten Bilirubinzahlen im Serum, die den beim Subikterus der Perniciosa anzutreffenden Durchschnittswerten entsprechen, stehen hier außerordentlich geringe Cholesterinmengen gegenüber. Der Ikterus des Neugeborenen stimmt somit nicht allein in der Art des Reaktionstypus des Serumbilirubins, sondern auch in der Dissonanz zwischen Bilirubinämie und Cholesteringehalt, in dem Fehlen der Hypercholesterinämie mit den hämatogen-dynamischen, ohne Gallenstauung einhergehenden Ikterusformen des Erwachsenen überein.

Bei den **experimentellen Ikterusformen**, deren Pathogenese zum Teil durch die von der **Aschoffschen** Schule inaugurierte und besonders von **Eppinger** weiter ausgebaute Lehre vom retikulo-endothelialen Ikterus in neue Beleuchtung gerückt sind, beschäftigen uns im einzelnen folgende Fragestellungen:

1. Durch welchen Reaktionstypus des Serumbilirubins sind die verschiedenen experimentellen Ikterusformen während ihrer Verlaufsphasen ausgezeichnet, und welche Rückschlüsse ergeben sich hieraus im Sinne von Hijmans van den Bergh für die Klassifikation dieser Gelbsuchtformen?

2. Welche quantitativen Beziehungen bestehen zwischen Bilirubin und Cholesterin im Serum während der verschiedenen Vergiftungsphasen, und welche Analogien ergeben sich hierbei zu den menschlichen Gelbsuchtformen?

3. Wie ist bei gleichartiger Vergiftung der Verlauf der Bilirubin- und Cholesterinkurve im Serum der verschiedenen Versuchstiere?

4. Bei welchem Schwellenwert gewinnt das Serumbilirubin bei den verschiedenen Versuchstieren und bei den verschiedenen experimentellen Ikterusformen Harnfähigkeit?

Hier bedarf es zuvor noch einer kurzen Bemerkung über die diagnostische Verwertbarkeit der Diazoreaktion für die Klassifikation der einzelnen Ikterustypen. Der vorsichtigen und tastenden Bewertung der Reaktion durch Hijmans van den Bergh, der sich in seinen Untersuchungen im wesentlichen auf reine Typen des mechanischen und dynamischen, ohne Gallenstauung einhergehenden Ikterus beschränkte, ist durch Lepehne die Verallgemeinerung gefolgt, daß das Bilirubin der Sera mit prompter Diazoreaktion von einer Resorption der schon im Gallengangssystem befindlichen Galle herrühre, also infolge Gallenstauung in den Kreislauf übergetreten sei. Dementsprechend scheidet Lepehne zwischen mechanischem Bilirubin und funktionellem Bilirubin, welch letzteres — charakterisiert durch die stark verzögerte direkte Diazoreaktion — nicht durch Gallenstauung, sondern, vorsichtig ausgedrückt, auf andere Weise in das Blut gelangt sei. Wir glauben nicht, daß der prompte Ausfall der Diazoreaktion im ikterischen Serum zu so weitgehenden Folgerungen berechtigt. Die Tatsache, daß auch die den Gallengängen entfließende Galle gleichfalls die schnelle direkte Reaktion nach Hijmans van den Bergh liefert, läßt nur den Schluß zu, daß bei prompter Diazoreaktion im Blut die gleichen Gallenbestandteile kreisen, welche auch in der fertigen Galle zur Auslösung der prompten Bilirubinreaktion führen, daß mit anderen Worten das ikterische Blut eine mehr oder minder cholämische Beschaffenheit angenommen hat. Eine solche cholämische Blutzusammensetzung, bei der mehr oder minder alle Gallenbestandteile im Kreislauf vorhanden sind, braucht nicht notwendigerweise auf eine mechanische Rückstauung bereits fertig gebildeter Galle von den Gallengängen her

ausschließlich zurückzugehen, sondern kann auch durch mehr oder minder universelle dynamische Störungen der Leberzellen selbst bewirkt werden, auch ohne daß mechanische Vorgänge der Gallenstauung hierbei beteiligt sein müssen. Wir betrachten daher im folgenden die direkte Diazoreaktion nach Hijmans van den Bergh ganz allgemein als Ausdruck einer »cholämischen« Konstitution des ikterischen Blutserums, wobei die Anwesenheit der Gallensäuren besonders bedeutungsvoll für den Ausfall der Reaktion erscheint, während die indirekte Diazoreaktion im Serum die für die dissoziierten Gelbsuchtformen charakteristische »bilirubinämische« Konstitution des Blutserums enthüllt (vgl. hierzu Lubarsch).

Wir betrachten zuerst die Toluylendiaminvergiftung und beschäftigen uns zunächst mit dem Toluylendiaminikterus des Hundes. Seit den Untersuchungen Stadelmanns und den älteren Arbeiten Eppingers wissen wir, daß bei der Pathogenese des vollentwickelten Toluylendiaminikterus mechanische Momente zweifellos eine wichtige Rolle spielen. Den bekannten Beobachtungen Stadelmanns von der zunehmenden Viskosität der pleiochromen Galle, deren wachsende Zähigkeit schließlich zum Abschlußhindernis wird und zu einem Versiegen des Gallenabstromes führen kann, entspricht als histologisches Korrelat der Eppingersche Befund der Gallenthromben und der hinter ihnen erweiterten und eingerissenen Gallenkapillaren. Gegen die Stadelmannsche und die ältere Anschauung Eppingers von der rein mechanischen Entstehung des Toluylendiaminikterus haben sich schon Minkowski und sein Schüler Sterling sowie Ogata mit dem Einwande gewendet, daß zwischen der Häufigkeit der Gallenthromben und der Schwere der Gelbsucht kein Parallelismus bestehe, und daß die histologischen Veränderungen der Gallenkapillaren schon als sekundäre Prozesse, bereits als Folgezustände einer primären funktionellen Schädigung der Leberzellen durch das Gift zu betrachten sind. In der Tat kann man besonders beim chronischen Toluylendiaminikterus in der Leber oft weit mehr destruktive Schädigungen der Leberzellen als Erscheinungen der Gallenstase nachweisen. So kann der Toluylendiaminikterus — wir verweisen im einzelnen auf die Zusammenfassung der Literatur in der Arbeit von Pappenheim und Daumann — nicht durch eine mechanische Gallensperre allein befriedigend erklärt werden, und auch Eppinger hat neuerdings seine Anschauung von der Pathogenese dieser Gelbsuchtform dahin geändert, daß bei der Entstehung des Ikterus zum mindesten zwei Komponenten, die Pleiochromie und eine spezifische Schädigung der Leberzellen

durch das Gift, zu berücksichtigen sind. Die Feststellung Bantis, v. Joannovics u. a. von der bedeutungsvollen Rolle der Milz für das Zustandekommen der Gelbsucht, die herabgesetzte Resistenz der Erythrocyten bei der Toluylendiaminvergiftung haben dann weitere Wandlungen in der Lehre vom Wesen dieses Ikterus hervorgerufen. Der lienale Faktor und die verminderte osmotische Widerstandskraft der roten Blutzellen legten verwandtschaftliche Beziehungen zum hämolytischen Ikterus des Menschen nahe, und die Erkenntnis der Vielfältigkeit der beteiligten Faktoren führte schließlich zu der Eppingerschen Theorie des hepato-lienalen retikulo-endothelialen Ikterus, der primär auf der Basis eines toxisch ausgelösten Reizzustandes im retikulo-endothelialen System durch einen gesteigerten Hämoglobinabbau in den Kupfferschen Sternzellen zustande kommen soll. Eine wesentliche Stütze seiner Anschauung über den Mechanismus, wie das Toluylendiamin seine ikterogene bzw. anämisierende Wirkung im Tierkörper entfaltet, bilden seine Versuchsergebnisse, nach denen er durch Blockierung der Kupfferschen Sternzellen mit intravenös zugeführtem Eisen den Toluylendiaminikterus des Hundes verhindern konnte. Damit erfahren die bekannten Experimente Lepehnes über das Ausbleiben des Arsenwasserstoffikterus bei Vögeln nach vorausgehender Ausschaltung der Sternzellen durch Collargolzufuhr eine Bestätigung und zugleich eine Erweiterung ihres Geltungsbereiches auch für das Säugetier.

Ohne die Beweiskraft dieser Befunde hier näher zu diskutieren, kann man mithin sagen, daß der Toluylendiaminikterus nach dieser Auffassung Eppingers primär einen im retikulo-endothelialen System, in den hypothetischen Bildungszentren des Gallenfarbstoffes sich abspielenden Krankheitsprozeß darstellt, auf den sich in seinem weiteren Verlauf dynamische Funktionsstörungen der eigentlichen Leberzellen und infolge der pathologischen Konsistenz der Galle auch Gallenstauungsvorgänge aufpfropfen.

Sind die Eppingerschen Anschauungen zu Recht bestehend, daß dem Toluylendiaminikterus primär eine zu gesteigerter Farbstoffbildung führende toxisch ausgelöste Hyperfunktion des retikulo-endothelialen Systems zugrunde liegt, so mußte damit gerechnet werden, daß wenigstens in seiner Anfangsphase der Toluylendiaminikterus die gleichen Verhältnisse darbieten würde wie der Blutchemismus der menschlichen bilirubinämischen Gelbsuchtformen ohne Gallenstauung, daß er also ähnlich dem in der herabgesetzten Resistenz der Erythrocyten ihm nahestehenden hämolytischen Ikterus durch die indirekte Diazoreaktion und durch das Ausbleiben der Hypercholesterinämie

ausgezeichnet sein würde, die für die mechanischen Ikterusformen und die anderen Ikterusformen mit cholämischer Blutkonstitution charakteristisch ist.

Schon Hijmans van den Bergh hat auf Differenzen zwischen menschlicher perniziöser Anämie und hämolytischem Ikterus einerseits und Toluylendiaminikterus andererseits hingewiesen, die in dem Fehlen einer lienalen Bilirubinbildung bei Toluylendiaminikterus im Gegensatz zu den menschlichen acholurischen Gelbsuchtformen zum Ausdruck kommen sollen. Ob allerdings diesen Kriterien in der Tat eine entscheidende Bedeutung zukommt, möchten wir auf Grund eigener Erfahrungen beim hämolytischen Ikterus und der perriziösen Anämie doch für recht fraglich halten. Auch Hijmans van den Bergh hat nicht konstant im Milzvenenblut bei perniziöser Anämie erhöhte Bilirubinwerte gegenüber dem peripheren Blut gefunden. Lepehne hat inzwischen nach Abschluß unserer gleichsinnigen Versuche mitgeteilt, daß bei der Toluylendiaminvergiftung schon in den Anfangsstadien Bilirubin mit prompter direkter Reaktion im Blute kreist, daß also der Gallenfarbstoff im Serum vom Beginne des Blutikterus an noch vor dem Auftreten der klinisch manifesten Gelbsucht die Kriterien der cholämischen, nicht bilirubinämischen Ikterusformen aufweist. Auch wir haben mit möglichst kleinen Toluylendiamindosen die Vergiftung vorgenommen, um im Sinne Eppingers das Studium des hypothetischen Reizzustandes des den Hämoglobinabbau besorgenden endothelialen Apparates möglichst rein und möglichst lange zur Auswirkung gelangen zu lassen. Wir haben zu diesem Zweck unsere Hunde mit 0,02 g wiederholt umkristallisierten Toluylendiamins pro Kilogramm subkutan gespritzt, — eine Menge, die gerade an der Grenze der noch Ikterus mit einiger Sicherheit erzeugenden Dosis steht — und hierauf den Ablauf der Bilirubin- und Cholesterinkurven im Serum verfolgt.

Wir sehen (Tabelle 2), daß bereits 7 Stunden nach Beginn der Vergiftung eine deutliche Hypercholesterinämie noch vor Eintritt der Bilirubinämie in die Erscheinung tritt. Bei ausgeprägtem Ikterus hat auch Eppinger Hypercholesterinämie beobachtet. 11 Stunden nach Injektion des Giftes ist Gallenfarbstoff in geringen Mengen in der Zirkulation nachzuweisen; er zeigt die direkte Diazoreaktion mit ganz geringer Verzögerung des Farbumschlages, somit die Eigenschaften des Bilirubins der cholämischen Ikterusformen, bei denen es sich im Gegensatz zu der reinen Bilirubinämie der reinen dynamischen Gelbsuchtformen ohne Gallenstauung um eine mehr oder minder universelle Störung der gesamten Gallenausscheidung handelt. Es ist somit der

Tabelle 2.

Braungrauer Hund, 5 kg Gewicht.

5 kg schwerer Hund erhält am 4. August 1920 10 ccm einer 1%igen Toluylendiaminlösung um 10 Uhr vormittags subkutan (= 0,02 g pro Kilogramm Hund). Der Verlauf des Versuchs gestaltete sich folgendermaßen:

Datum	Hämoglobin	Erythrocyten	Bilirubineinheiten im Serum bei indirekter Reaktion	Direkte Diazoreaktion im Serum	Cholesteringehalt des Serums in %	Bilirubin im Harn
4. VIII. 1920	70	6 080 000	0	0	0,103	0
Um 10h 00′ a. m. 10 ccm 1%ige Toluylendiaminlösung subkutan.						
5h 00′ p. m.	70	5 980 000	0	0	0,151	—
9h 00′ p. m.	72	5 900 000	0,5	+ kaum verzögert	0,166	—
5. VIII. 1920	75	5 960 000	3,75	+	0,194	+
6. VIII. 1920	75	5 320 000	1,17	+	0,309	+
7. VIII. 1920	70	5 560 000	Spuren	—	0,255	kein Harn
16. VIII. 1920	—	—	0	0	0,230	0
24. VIII. 1920	—	—	0	0	0,214	0

Toluylendiaminikterus von seinem ersten Beginn an durch die Kriterien des cholämischen Bilirubins und der Hypercholesterinämie prinzipiell von den dissoziierten Ikterusformen des Menschen, die mit Bilirubinämie ohne Hypercholesterinämie einhergehen, unterschieden.

Es ist nun bemerkenswert, daß die Hypercholesterinämie — ebenso wie sie ein Frühsymptom der Toluylendiaminvergiftung ist und früher als der Gallenfarbstoff im Serum erscheint — auch den Toluylendiaminikterus beträchtlich überdauert. So bleibt, während die Bilirubinämie bereits nach wenigen Tagen wieder abgeklungen ist, der Cholesterinspiegel des Blutes noch lange Zeit nach dem Rückgange des geringfügigen Ikterus, der hier nur bis zu 3,75 Bilirubineinheiten maximal emporsteigt, auf beträchtlicher Höhe. Noch 17 Tage nach dem Schwinden der Bilirubinämie beträgt der Cholesteringehalt des Blutserums noch immer das Doppelte des Ausgangswertes. Wenn auch die Kompliziertheit des Phänomens der Lipoidämie keinen sicheren Schluß gestattet, so spricht doch die spezifische Giftwirkung des Toluylendiamins auf die Leber dafür, daß in dieser das Stadium des Ikterus lange überdauernden Hypercholesterinämie wenigstens zu einem Teil eine spezifische toxische lange anhaltende Schädigung der cholesterinausscheidenden Apparate der Leber zum Ausdruck kommt. Wir würden dann hier ähnlichen Folgezuständen begegnen, wie wir

sie in unserer ersten Mitteilung bei abklingenden luetischen und katarrhalischen Gelbsuchtformen mit cholämischer Blutkonstitution als Symptom dissoziiert abheilender dynamischer Funktionsstörungen der Leberzellen geschildert haben. Auch dort konnten wir sogar noch Monate nach der bereits zur Norm abgeklungenen Bilirubinämie mitunter eine Hypercholesterinämie feststellen.

Der folgende in Tabelle 3 wiedergegebene Versuch entspricht in allen seinen Ergebnissen den Befunden des vorangehenden Versuches.

Tabelle 3.

Brauner Jagdhund, 20 kg Gewicht.

Datum	Hämoglobin	Erythrocyten	Bilirubineinheiten im Serum bei indirekter Reaktion	Direkte Diazoreaktion im Serum	Cholesteringehalt des Serums in %	Bilirubin im Harn
13. V. 1921	82	6 120 000	0	0	0,120	0
Um $1^h 00'$ mittags 0,4 g Toluylendiamin subkutan.						
$5^h 00'$ p. m.	—	—	0	0	0,142	—
14. V. 1921 $10^h 00'$ a. m.	80	6 420 000	0,7	+ kaum verzögert	0,187	+ schwach
$5^h 00'$ p. m.	80	6 420 000	1	+	0,240	+
15. V. 1921	—	—	2,65	+	0,225	+
16. V. 1921	72	4 520 000	1,5	+	0,223	+
17. V. 1921	55	4 600 000	0,7	+	0,237	0
18. V. 1921	—	—	0	0	0,221	—
19. V. 1921	—	—	0	0	0,270	0
21. V. 1921	60	4 900 000	0	0	0,294	0
1. VI. 1921	—	—	0	0	0,232	—
24. VI. 1921	—	—	0	0	0,167	0

Auch hier haben wir 0,02 g Toluylendiamin pro Kilogramm Hund unter die Rückenhaut injiziert. Auch hier tritt bereits 4 Stunden nach Beginn der Vergiftung bei noch fehlendem Gallenfarbstoffgehalt des Blutes ein deutliches Anschwellen des Cholesterinspiegels als erstes Krankheitszeichen in die Erscheinung. 18 Stunden nach Injektion der Toluylendiamindosis finden sich geringe Mengen von Gallenfarbstoff in der Zirkulation, der bereits den Typus der direkten Diazoreaktion mit kaum verzögertem Farbenumschlag, also den Typus des »Stauungsbilirubins« wie bei den Ikterusformen mit cholämischer Blutkonstitution, aufweist. Um die gleiche Zeit ist der Cholesterin-

gehalt des Serums von 0,120% auf 0,187% emporgestiegen. Im Gegensatz zu den menschlichen acholurischen bilirubinämischen Gelbsuchtformen, dem hämolytischen Ikterus Minkowski-Wilson-Chauffard, dem Ikterus der perniziösen Anämie, dem Icterus neonatorum ist somit der Toluylendiaminikterus vom frühesten Anbeginn an durch die gleichen Kriterien wie die mit cholämischer Blutzusammensetzung einhergehenden Ikterusformen des Menschen gekennzeichnet.

Wir kommen somit in Erweiterung der Befunde Lepehnes zu dem Gesamtergebnis, daß vom frühesten Beginn an hinsichtlich des Blutchemismus zwischen Toluylendiaminikterus und menschlichen rein bilirubinämischen Ikterusformen (mit verzögerter Diazoreaktion im Serum und fehlender Hypercholesterinämie) keine Analogien bestehen, und daß der Toluylendiaminikterus seiner Symptomatologie nach in die gleiche Gruppe der mit cholämischer Blutzusammensetzung einhergehenden Ikterusformen gehört, in die auch die von mechanischer Gallensperre bzw. von destruktiven Leberzellprozessen begleiteten Gelbsuchtformen zu rechnen sind.

Es sei in diesem Zusammenhange bemerkt, daß bei der Hypercholesterinämie der Toluylendiaminvergiftung — das gleiche gilt auch für andere mit Hypercholesterinämie einhergehende Ikterusformen — auch Vorgänge eines gesteigerten Zerfalls von Gallengangsepithelien im Sinne Naunyns eine Rolle spielen dürften. Es ist sehr wohl denkbar, daß unter der direkten Einwirkung des zum Ikterus führenden Giftes oder infolge gesteigerter toxischer Wirkung der pathologisch veränderten Galle auf die Gallengangsepithelien ein erhöhter Zerfall von Epithelien stattfindet und reichlich Cholesterin aus den untergehenden Zellen lokal frei wird. Die mechanische Verlegung der geschädigten Gallenkapillaren durch Gallenthromben, durch entzündliche Schwellungen der Schleimhaut infolge Cholangiolitis muß dann eine Rückresorption dieses aus den zerfallenden Gallengangsepithelien entstehenden Cholesterins in den Kreislauf zur Folge haben.

Was den Schwellenwert für die Ausscheidung des Bilirubins durch die Nieren beim Hunde betrifft, so entsprechen unsere Erfahrungen den Befunden Hijmans van den Berghs bei der Hungerbilirubinurie des Hundes. Auch bei der Toluylendiaminvergiftung liegt der Schwellenwert des Bilirubins außerordentlich niedrig, bei etwa 1 Bilirubineinheit im Serum, während beim Menschen das Stauungsbilirubin erst bei etwa 4 Einheiten in den Harn übertritt. Unsere Ergebnisse weichen somit von den Beobachtungen Lepehnes ab, der selbst bei 3,4 Bilirubineinheiten eine Bilirubinurie vermißte.

Ob sekundäre Nierenschädigungen bei den Versuchen Lepehnes von Einfluß auf die Gallenfarbstoffausscheidung im Harn sind, muß dahingestellt bleiben. Auch beim experimentellen Phosphorikterus des Hundes werden wir gleichfalls sehr geringen Schwellenwerten für die Harnfähigkeit des Gallenfarbstoffes begegnen. —

Während bei Hunden ausnahmslos durch Toluylendiamin leicht ein Ikterus hervorgerufen werden kann, tritt bei Katzen nach den bekannten Untersuchungen Stadelmanns ebenso ausnahmlos hiernach eine gewaltige Hämoglobinurie auf. Der Ikterus tritt hierbei sehr in den Hintergrund, er entwickelt sich, soweit eine exakte Beurteilung möglich ist, anscheinend nur in sehr leichter Form; nähere Feststellungen fehlen noch infolge des bisherigen Mangels an genaueren Methoden der Gallenfarbstoffbestimmung im Blut. Die Kombination dieses Ikterus mit Hämoglobinurie und Hämoglobinämie hat schon Stadelmann vermuten lassen, daß der Toluylendiaminikterus der Katzen »sicher das Prototyp eines hämatogenen Ikterus« sei, um so mehr, als es nicht gelingt, Gallensäuren im Urin nachzuweisen. Auch hier haben wir uns die Frage vorgelegt, inwieweit der Ausfall der Diazoreaktion im Serum eine Klassifikation dieser Gelbsuchtform gestattet und welche Parallelen sich aus dem Ablauf der Cholesterinkurve zu den menschlichen Ikterusformen ergeben. Der Beurteilung des Reaktionstypus des Gallenfarbstoffes im Serum stellen sich infolge der hämoglobinämischen Verfärbung des Serums häufig unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen. Es kommt außerdem hinzu, daß der Blutikterus durchaus keine konstante Begleiterscheinung der Vergiftung bei Katzen selbst bei starker Hämoglobinurie ist, so daß eine ganze Zahl von Versuchen für die uns hier beschäftigende Frage ausscheidet. Immerhin verfügen wir über einen beweisenden Fall, bei dem die Hämoglobinämie noch zur Zeit des starken Ikterus wieder im Abklingen war, so daß auch eine Beurteilung der direkten Diazoreaktion möglich wurde. Der Verlauf dieses Experimentes ist in der folgenden Tabelle 4 wiedergegeben.

48 Stunden nach Beginn der Vergiftung ist eine deutliche Bilirubinämie von 2,75 Einheiten gleichzeitig mit starker Hämoglobinämie und Hämoglobinurie nachweisbar. Entsprechend dem starken intravasalen Blutzerfall und der starken Hämoglobinausfuhr durch die Nieren sinkt zugleich Hämoglobingehalt und Zahl der Erythrocyten deutlich ab. Infolge der starken Hämoglobinämie ist auch am folgenden Vergiftungstage der Ausfall der direkten Diazoreaktion nicht einwandfrei zu beurteilen, bei indirekter Reaktion läßt sich ein mäßiger Anstieg des Blutikterus auf 3,24 Einheiten nachweisen. Vom

Tabelle 4.

Weiße Katze.

Datum	Hämoglobin	Erythrocyten	Bilirubineinheiten im Serum bei indirekter Reaktion	Hämoglobinämie	Direkte Reaktion auf Bilirubin	Cholesteringehalt des Serums in %	Hämoglobinurie	Bilirubin im Harn
23. V. 1921	62	6 400 000	—	—	—	0,087	—	–
Vormittags 0,11 g Toluylendiamin subkutan.								
24. V. 1921	50	5 100 000	0	0	0	0,08	0	0
26. V. 1921	45	5 700 000	2,75	++	nicht zu beurteilen		+	0
27. V. 1921	45	5 700 000	3,24	++	—	0,078	+	0
28. V. 1921	Tier matt. Kein Blut aus Ohrvene zu erhalten.						+	0
29. V. 1921[1])	20	3 320 000	9,1	schwach	+ prompt	0,075	+	Spuren

1) Sterbend entblutet.

6. Versuchstage an verfällt das Tier rasch, am 7. Versuchstage wird das Tier sterbend entblutet. Das jetzt gewonnene Serum ist nur schwach hämoglobinämisch. Bei vierfacher Kochsalzverdünnung des Serums wird durch die restierende Eigenfärbung die Bewertung des Reaktionstypus des Serumbilirubins kaum beeinträchtigt. Die direkte Diazoreaktion fällt sofort positiv aus und zeigt nur eine ganz geringe Zweiphasigkeit des Reaktionsverlaufes. Es kreist somit auch beim Toluylendiaminikterus der Katzen Bilirubin im Serum vom Typus der prompten Diazoreaktion, wie es sich bei allen mit cholämischer Blutzusammensetzung verbundenen Ikterusformen findet. Es bestehen somit auch zwischen dem bisher als Prototyp des hämatogenen Ikterus angesehenen Toluylendiaminikterus der Katze und dem Ikterus der Perniciosa sowie dem hämolytischen Ikterus hinsichtlich des Blutbilirubins charakteristische Differenzen, die die bisher angenommenen verwandtschaftlichen Beziehungen dieser tierischen und menschlichen Gelbsuchtformen in Frage stellen.

Gegenüber der markanten, rasch einsetzenden und den Ikterus lange überdauernden Hypercholesterinämie des mit Toluylendiamin vergifteten Hundes erfährt die Cholesterinkurve der vergifteten Katze trotz des enormen intravitalen Blutunterganges auch im Stadium des Ikterus keine Änderungen, vielleicht sogar einen geringfügigen Abfall. Der Toluylendiaminikterus der Katzen geht somit nicht mit Hypercholesterinämie einher. Es ergibt sich zunächst aus diesem

Befunde für das Wesen der direkten Diazoreaktion die Schlußfolgerung, daß der prompte Ausfall der Bilirubinreaktion ohne Alkoholvorbehandlung des Serums nichts mit der für die cholämischen Ikterusformen charakteristischen Hypercholesterinämie zu tun hat. Weiter geht aus dem Fehlen der Hypercholesterinämie der toluylendiaminvergifteten Katze hervor, daß auch ein recht beträchtlicher intravasaler Blutzerfall nicht für sich allein ausreicht, um eine Cholesterinüberladung des Kreislaufes herbeizuführen. Auch hier liegt es nahe, neben anderen mannigfaltigen Ursachen (vgl. Sakai) die Verschiedenheiten im Ablauf der Cholesterinkurve bei Toluylendiaminvergiftung von Hunden und Katzen zum Teil mit dem verschiedenen Funktionszustande der schwer oder leicht geschädigten cholesterinausscheidenden Leberapparate dieser Tiere in Zusammenhang zu bringen. Daß in der Tat die Leber des Hundes weit schwerer durch das Gift geschädigt wird, als die Leber der Katze, geht schon daraus grob sichtbar hervor, daß der Abfluß der pleiochromen Galle bei der mit Toluylendiamin vergifteten Katze zu keiner Periode wesentlich behindert ist, und daß im Gegensatz hierzu beim Toluylendiaminhund nach anfänglicher Polycholie die äußere Gallensekretion bald erlischt. Hierfür sprechen weiter unsere Beobachtungen, daß selbst mit kleinen Toluylendiamingaben behandelte Hunde häufig noch Wochen und Monate nach Abklingen des Ikterus mit zirrhotischen Leberveränderungen und starkem Aszites zugrunde gehen, während Katzen nach einmal überstandener Vergiftung dauernd gesund bleiben. Es bleibt freilich hier auch noch ferner zu berücksichtigen, daß für das Ausbleiben der Hypercholesterinämie beim Toluylendiaminikterus der Katze wohl auch die enorme Hämoglobinurie bis zu einem gewissen Grade verantwortlich zu machen sein dürfte, bei der es gleichzeitig auch zu einer Ausschwemmung erheblicherer Cholesterinmengen durch den Harn kommen dürfte.

Bemerkenswert ist der hohe Schwellenwert, bei dem das Serumbilirubin der vergifteten Katze Harnfähigkeit gewinnt. Während bei einem Gallenfarbstoffgehalt des Serums von 3,24 Einheiten noch kein Bilirubin in den Harn übertritt, zeigen sich erst bei der beträchtlichen Bilirubinämie von 9,1 Einheiten Spuren von Gallenfarbstoff im Harn. Es scheint somit der Schwellenwert für die Harnfähigkeit des Gallenfarbstoffes bei der mit Toluylendiamin vergifteten Katze wesentlich höher als beim Menschen und Hunde zu liegen.

Wir fügen in der folgenden Tabelle 5 noch einen weiteren Versuch bei einer Katze an, weil er einerseits zeigt, daß die Stärke des Blutunterganges nicht den maßgebenden Faktor für die Intensität des

Ikterus darstellt, und weil er andererseits vielleicht geeignet ist, die Pathogenese der noch reichlich unklaren Hämoglobinurie nach anderer Richtung hin zu beleuchten:

Tabelle 5.

Schwarzer Kater.

Datum	Hämoglobin	Erythrocyten	Bilirubinmengen im Serum	Cholesteringehalt des Serums in %	Hämoglobinämie	Hämoglobinurie	Bilirubin im Harn
21. V. 1921	80	7 500 000	0	0,107	0	0	0
23. V. 1921	0,2 g Toluylendiamin subkutan						
24. V. 1921	45	4 500 000	0	0,091	0	0	0
25. V. 1921	—	—	—	—	0	0	—
26. V. 1921	35	5 000 000	Spuren	0,094	stark	stark	0
27. V. 1921	35	4 500 000	—	—	schwach	stark	0
28. V. 1921	28	1 900 000	Spuren	0,106	0	stark	0
30. V. 1921	25	1 200 000	0	0,105	0	schwach	0
2. VI. 1921	38	2 400 000	0	0,101	0	0	0
8. VI. 1921	67	6 500 000	0	—	0	0	0

Es zeigt dieser Versuch, daß trotz des außerordentlich beträchtlichen Blutunterganges Gallenfarbstoff nur in Spuren im Kreislauf nachweisbar wird, daß also eine ausgeprägte Bilirubinämie nicht zu den konstanten Symptomen der Toluylendiaminvergiftung der Katze zu gehören braucht. Die Hämoglobinurie überdauerte in diesen Versuche um zwei Tage die Hämoglobinämie. So war am 28. V. 1921 bei normal gefärbtem hellgelben Serum noch eine starke Hämoglobinurie vorhanden, die am nächsten Tage noch deutlich nachzuweisen war. Wenn es auch wahrscheinlich sein dürfte, daß es sich hierbei nur um eine Restausschwemmung von Hämoglobindepots in den Nieren handeln dürfte, so ist doch vielleicht auch die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß die Hämoglobinurie auch mit hämolytischen Vorgängen in der Niere selbst in gewissem Zusammenhang stehen könnte, wie sie ja auch z. B. von manchen Autoren (Rosenbach, Rosin, Choroschilow) bei der paroxysmalen und Marschhämoglobinurie, von Plehn auch beim Schwarzwasserfieber angenommen werden. Auch in diesem Versuch erfährt der Cholesteringehalt des Serums während des Vergiftungsstadiums keine Veränderungen. —

Wir gehen zur Besprechung der Blutbefunde beim toluylendiaminvergifteten Kaninchen über. Die Frage, ob bei ihnen die Vergiftung

zum Blutikterus führt, ist seit den Stadelmannschen Untersuchungen noch nicht in eindeutigem Sinne entschieden. Die manchmal hervortretende Verfärbung der Skleren und das öfters grünliche Aussehen der Haut und der inneren Organe kann nicht mit Sicherheit für das Vorhandensein eines Ikterus verwertet werden, seitdem Stadelmann gezeigt hat, daß im Organismus des vergifteten Kaninchens ein grüner Farbstoff auftritt, der mit Wahrscheinlichkeit als ein Umwandlungsprodukt des Toluylendiamins zu betrachten ist und mit Biliverdin nicht identifiziert werden darf. Seitdem ist der Frage des Begleitikterus beim toluylendiaminvergifteten Kaninchen keine nähere Beachtung mehr geschenkt worden, um so mehr als nach allen Untersuchern das Kaninchen gegenüber Toluylendiamin sich außerordentlich resistent verhält. Nach unseren Erfahrungen dürfte wohl auch nach mäßiger Toluylendiaminzufuhr selbst ein gerinfügiger Blutikterus beim Kaninchen nur ausnahmsweise auftreten, in der Regel bleibt sogar jede Andeutung von Bilirubinämie aus und auch die Cholesterinkurve im Serum verläuft innerhalb geringfügiger belangloser Schwankungen. Das Toluylendiamin scheint somit vor allem beim Hunde, weniger bei der Katze und überhaupt nicht beim Kaninchen als Lebergift zu funktionieren. —

Unsere weiteren Untersuchungen behandeln die Phenylhydrazinvergiftung, welche nach den Befunden von Hijmans van den Bergh mit einer anhepatischen Bilirubinbildung in der Milz einhergehen soll und manche verwandtschaftlichen Züge (Hyperchromie, Megalozytose, Megaloblasten, erhöhter Katalaseindex) zur perniziösen Anämie des Menschen aufweist. Auch hier beschäftigt uns die Frage nach dem Vorkommen des Gallenfarbstoffes im Serum und seines Reaktionstypus, ferner die Frage nach dem Verlauf der Cholesterinkurve und den hieraus sich ergebenden Beziehungen zu den menschlichen Gelbsuchtformen. Wir berichten zunächst in den beiden folgenden Tabellen 6 und 7 über unsere Befunde bei mit Phenylhydrazin behandelten Hunden.

Das Ergebnis beider Versuche zeigt übereinstimmend, daß die Phenylhydrazinvergiftung des Hundes nur im Stadium der schwersten Anämie von einer sehr geringfügigen Bilirubinämie begleitet wird, die noch gerade dem Nachweis zugänglich ist. So lassen sich in beiden Experimenten erst bei einer Anämie zwischen 2,7 und 1,2 Millionen Erythrocyten Spuren von Gallenfarbstoff im Serum nachweisen, ja in Tabelle 7 verschwinden mit dem Sistieren der toxischen Einwirkung und dem beginnenden erneuten Anstieg der Erythrocytenzahlen sogar selbst diese geringen Serumbilirubinmengen noch bei

Tabelle 6.

Gescheckter Hund.

Datum	Hämoglobin	Erythrocyten	Bilirubineinheiten im Serum bei indirekter Reaktion	Direkte Diazoreaktion im Serum	Cholesteringehalt des Serums in %	Hämoglobinämie	Heinzkörper in den Erythrocyten	Bilirubin im Harn
12. VII. 1920	73	5 030 000	0	0	0,123	0	0	0
16. VII. 1920 / 17. VII. 1920 / 18. VII. 1920	Je 5 ccm 1%iges Phenylhydrazin subkutan							
19. VII. 1720	62	4 960 000	0	0	0,112	0	+	0
	8 ccm 1%iges Phenylhydrazin subkutan							
20. VII. 1920	44	3 400 000	0	0	—	0	+	0
	7 ccm 1%iges Phenylhydrazin subkutan							
21. VII. 1920	30	2 880 000	0	0	0,120	0	+++	0
	8 ccm 1%iges Phenylhydrazin subkutan							
22. VII. 1920	26	1 972 000	0,25	verzögert	0,103	0	+++	0

Versuch abgebrochen. Tier erholt sich.

Tabelle 7.

Brauner Hund.

Datum	Hämoglobin	Erythrocyten	Biliburineinheiten im Serum bei indirekter Reaktion	Direkte Diazoreaktion im Serum	Cholesteringehalt des Serums in %	Hämoglobinämie	Heinzkörper in den Erythrocyten	Bilirubin im Harn
21. V. 1921	65	5 200 000	0	0	0,150	0	0	0
23. V. 1921	10 ccm 2%iges Phenylhydrazin subkutan							
24. V. 1921	40	3 600 000	—	—	0,12	0	0	0
25. V. 1921	60	4 900 000	0	0	—	—	—	—
	20 ccm 2%iges Phenylhydrazin subkutan							
26. V. 1921	40	2 700 000	0,25	verzögert	0,124	0	++	0
27. V. 1921	30	2 200 000	0,4	verzögert	0,135	0	++	0
28. V. 1921	18	1 200 000	0,2	verzögert	0,145	0	+++	0
30. V. 1921	22	1 800 000	0	0	0,120	0	++	0
31. V. 1921	35	2 400 000	0	0	0,133	0	+	0
4. VI. 1921	45	3 600 000	0	0	—	—	—	0
7. VI. 1921	52	3 800 000	0	0	0,128	0	—	0

einer roten Blutkörperchenzahl von 1,8 Millionen. Der im Blut erscheinende Gallenfarbstoff zeigte den Typus der mäßig verzögerten direkten Reaktion, in Annäherung an den Typus des Bilirubins, wie wir ihn in noch viel ausgesprochenerer Form bei den rein dynamischen bilirubinämischen Gelbsuchtformen des Menschen zu sehen gewohnt sind. Gewöhnlich zeigte sich der erste Beginn der Rotfärbung des Serums nach etwa 2 Minuten, um das Maximum der Färbung nicht vor 10 Minuten zu erreichen. Es kreist somit, soweit es bei der Phenylhydrazinvergiftung des Hundes überhaupt zu einem nennenswerten Blutikterus kommt, Gallenfarbstoff vom Typus der bilirubinämischen Ikterusformen in der Zirkulation, und wir wären daher bis zu einem gewissen Grade berechtigt, den Subikterus der Phenylhydrazinanämie dem Ikterus der menschlichen Perniziosa und des hämolytischen Ikterus an die Seite zu stellen. Trotzdem möchten wir diesem Befunde keine sichere Beweiskraft beimessen, da infolge der an sich sehr geringfügigen Bilirubinmengen im Serum die Beurteilung des Ablaufes der direkten Diazoreaktion Schwierigkeiten begegnet, und weil man z. B. bei sicheren mechanischen Ikterusformen im Stadium einer niedrigen Bilirubinämie einer verzögerten direkten Gallenfarbstoffreaktion im Serum begegnen kann (vgl. Feigl und Querner, Lepehne, Rosenthal und Botzian, Rosenthal und Holzer).

Das Fehlen einer erheblicheren Bilirubinämie bei der Phenylhydrazinvergiftung trotz schwersten sich in wenigen Tagen vollziehenden toxischen Blutzerfalls ist für das Verständnis der Pathogenese der mit gesteigertem Blutuntergang einhergehenden menschlichen und tierischen Gelbsuchtformen von Belang. Es zeigen nämlich diese Experimente, daß ein noch so starkes Angebot von zerfallenden roten Blutkörperchen nicht für sich allein ausreicht, um einen Ikterus beträchtlicheren Grades auszulösen.

Ähnlich wie bei den menschlichen Formen des rein dynamischen Ikterus, beim hämolytischen Ikterus und beim Ikterus der perniziösen Anämie, erfährt auch die Cholesterinkurve des Blutes bei der Phenylhydrazinvergiftung des Hundes trotz des gewaltigen Blutunterganges keinen Anstieg, eher sogar einen geringfügigen Abfall. Wir dürfen aus diesen Feststellungen wohl den Schluß ableiten, zumal da nach den Untersuchungen von Jastrowitz Speicherungsvorgänge von Cholesterin in den Geweben keine ausschlaggebende interferierende Rolle zu spielen scheinen, daß bei normaler Leistungstüchtigkeit der Leber die Cholesterinausscheidungsapparate auch gegenüber noch so starker Beanspruchung eine Überschwemmung des Blutes mit Cholesterin zu

verhindern vermögen. Es stimmt somit der Phenylhydrazinsubikterus des Hundes sowohl hinsichtlich des Reaktionstypus seines Serumbilirubins wie hinsichtlich seiner Cholesterinkurve weitgehend mit den bilirubinämischen Ikterusformen des Menschen, insbesondere dem Ikterus der perniziösen Anämie überein.

Vergleichen wir mit diesen Befunden am Hunde die Versuchsergebnisse beim phenylhydrazinanämischen Kaninchen, so sehen wir zunächst, daß ähnlich wie die Toluylendiaminvergiftung des Kaninchens auch die Phenylhydrazinanämie beim Kaninchen ohne jede Spur von Bilirubinämie verläuft. Dagegen findet sich hier bei zunehmender Anämie des Kaninchens ein recht charakteristischer Befund, auf den schon Boggs und Morris, Morawitz und Pratt und besonders Sakai in einer wichtigen Arbeit hingewiesen haben und der möglicherweise auf wichtige Unterschiede der lipoidregulierenden Tätigkeit der Leber bei Herbivoren und Carnivoren hinweist. Es tritt nämlich mit der zunehmenden Anämie eine beträchtliche Lipämie auf, die makroskopisch sehr häufig dem Serum ein fast milchartiges Aussehen verleiht und die wir bei der Phenylhydrazinvergiftung des Hundes in dieser Intensität stets vermißt haben. Während die Analysen von Sakai sich auf das Endstadium der meist protrahierten Vergiftung erstrecken, haben wir systematisch Cholesterinbestimmungen im Serum vom Beginn bis zum Schwinden der Anämie ausgeführt. Hierbei ergab sich in unseren Versuchen, daß der Cholesteringehalt des Serums beim vergifteten Kaninchen eine Steigerung bis zum Vier- und Sechsfachen der Ausgangswerte erfährt.

So schwillt in Tabelle 8 der Cholesterinspiegel von 0,0294 g pro 100 ccm Serum am 4. Versuchstage bei mäßiger Anämie auf 0,140%, also etwa um das $4^1/_2$ fache des ursprünglichen Wertes empor und erreicht am 6. Versuchstage einen höchsten Anstieg auf 0,189%. Das gleiche zeigt Tabelle 9, wo ebenfalls am 4. Vergiftungstage bei stark abgefallener Erythrocytenzahl eine Hypercholesterinämie, fast das Vierfache des Ausgangswertes betragend, aufgetreten ist. Sie erreicht dann mit dem tiefsten Stand der Erythrocytenzahl von 1,8 Millionen ihren Höhepunkt mit 0,166% Gesamtcholesterin. Dann fällt in beiden Versuchen der Tabellen 8 und 9 im umgekehrten Verhältnis zu der wieder ansteigenden Zahl der roten Blutkörperchen die Cholesterinkurze wieder ab, ohne allerdings in Tabelle 8 selbst beim Wiedereintritt normaler Blutkörperchenwerte völlig zu den Cholesterinausgangszahlen zurückzukehren.

Wir möchten angesichts der Kompliziertheit des Phänomens der Lipoidämie (vgl. Klemperer und Umber, Bürger und Beumer,

Tabelle 8.

Braunes Kaninchen.

Datum	Hämo. globin	Erythro-cyten	Bilirubin im Serum	Heinz-körper in den Erythro-cyten	Hämo-globin-ämie	Chol-esterin-gehalt des Serums	Sichtbare Lipämie
26. V. 1921	60	5 800 000	0	0	0	0,0294	0
3 ccm 2%iges Phenylhydrazin subkutan							
28. V. 1921	47	5 000 000	0	0	0	0	0
2 ccm 2%iges Phenylhydrazin subkutan							
30. V. 1921	29	3 300 000	0	(+)	0	0,140	stark
31. V. 1921	24	2 800 000	0	+	0	—	—
1. VI. 1921	30	2 880 000	0	+	0	0,189	mäßig
4. VI. 1921	34	3 500 000	0	(+)	0	0,136	mäßig
7. VI. 1921	45	3 500 000	0	0	0	0,093	0
10. VI. 1921	60	4 500 000	0	0	0	0,058	0

Tabelle 9.

Geschecktes Kaninchen.

Datum	Hämo-globin	Erythro-cyten	Bilirubin im Serum	Heinz-körper in den Erythro-cyten	Hämo-globin-ämie	Chol-esterin-gehalt des Serums in %	Sichtbare Lipämie
26. V. 1921	51	4 800 000	0	0	0	0,036	0
3 ccm 2%iges Phenylhydrazin subkutan							
28. V. 1921	48	4 400 000	—	—	—	—	—
2 ccm 2%iges Phenylhydrazin subkutan							
30. V. 1921	24	2 400 000	0	+	0	0,132	stark
31. V. 1921	20	1 800 000	0	+++	0	0,166	stark
4. VI. 1921	45	2 200 000	0	+	0	0,092	schwach
7. VI. 1921	52	2 600 000	0	0	0	0,041	0
10. VI. 1922	60	4 000 000	0	0	0	0,038	0

Jastrowitz, Sakai, Wacker und Huek, Feigl) in dem uns hier beschäftigenden Zusammenhange nicht auf die Summe der ätiologischen Momente hier näher eingehen, die bei der anämischen Lipämie von Bedeutung sein können. Sie sind ganz besonders bei Sakai eingehend geschildert. Nur die Frage sei kurz berührt, warum die

Cholesterinkurve im Serum bei der Phenylhydrazinanämie des Hundes und des Kaninchens so charakteristische Differenzen zeigt, weil hier möglicherweise auch Faktoren eine Rolle spielen können, die mit konstitutionellen Unterschieden des Cholesterinstoffwechsels bei Fleisch- und Pflanzenfressern im Zusammenhang stehen können. Schon Jankau hat bei Naunyn darauf hingewiesen, daß sich in der Galle des Kaninchens normalerweise nur höchstens Spuren von Cholesterin finden, und Rothschild hat dann diese Feststellungen dahin erweitert, daß nach Cholesterinfütterungen bei Carnivoren rasch bei normalem Cholesterinniveau des Serums eine vermehrte Cholesterinausscheidung durch die Galle erfolgt, daß dagegen bei Herbivoren erst nach Erreichung eines höheren Schwellenwertes im Blut auch Cholesterin in größeren Mengen in die Galle übertritt. Weltmann hat dann diese und eigene gleichsinnige Befunde zu der Theorie vereinigt, daß beim Pflanzenfresser angesichts des geringen Cholesteringehaltes seiner Nahrung und seines Blutes die cholesterinausscheidenden Apparate der Leber normalerweise nur auf eine begrenzte Funktion eingestellt sind, daß somit die Leber des Herbivoren hinsichtlich der Cholesterinausscheidung sich in einem Zustande physiologischer Insuffizienz befindet. Wenn auch nach Wacker und Hueck dieser Weltmannschen Theorie manche Schwierigkeiten entgegenstehen, so sprechen doch auch unsere Befunde beim phenylhydrazinanämischen Hunde und beim phenylhydrazinanämischen Kaninchen dafür, daß im Lipoidstoffwechsel zwischen Hunden und Kaninchen wahrscheinlich wichtige Unterschiede bestehen und daß gerade der Leber und den cholesterinausscheidenden Apparaten im Sinne Aschoffs und Bacmeisters, Rothschilds und Weltmanns vielleicht eine für das Verständnis der geschilderten Unterschiede wichtige Rolle zufällt.

Wir besprechen zum Schluß den Ikterus der akuten Phosphorvergiftung. Schon Stadelmann hat auf die vielfachen Ähnlichkeiten zwischen Toluylendiamin- und Phosphorikterus hingewiesen. Im Verlauf beider Vergiftungen tritt ein Stadium verminderter Gallenfarbstoffausscheidung auf, in welchem bei Gallenfisteltieren die sezernierte Flüssigkeit im wesentlichen aus Schleim, der aus den großen Gallengängen stammt, und geringen Bilirubinbeimengungen besteht. Es steht wohl heute außerhalb jeder Kontroverse, daß die Gründe für den Mechanismus des Phosphorikterus in der schwer vergifteten Leber liegen, ebenso herrscht darüber Einigkeit, daß die während der Vergiftung auftretenden Gallenveränderungen sekundäre Anomalien sind,

die auf die primären, schweren funktionellen und morphologischen Schädigungen der Leber zurückgehen. Auch Eppinger sieht in seiner neuesten Darstellung des Phosphorikterus in den destruktiven Veränderungen des Leberparenchyms die Grundursache des Ikterus und spricht der Pleiochromie und den Gallenthromben nur eine untergeordnete sekundäre Bedeutung zu. Allerdings muß man sich nach Eppinger auch beim Phosphorikterus die Frage vorlegen, ob sich nicht der Ikterus auch aus einem Mißverhältnis zwischen Weiterarbeiten der gallenfarbstoffbildenden Kupfferzellen und der Insuffizienz der eigentlichen Leberzellen ergibt. Das von den Kupfferschen Zellen gebildete Bilirubin könnte seine Beziehungen zu den exkretorischen Leberzellen verlieren, weswegen der Gallenfarbstoff nicht gegen die Gallenwege zu ausgeschieden wird, sondern in die allgemeine Zirkulation gelangt.

Wir beschränken uns im folgenden auf die Schilderung eines vollständig bis zu Ende genau beobachteten Versuches am Hunde, bei dem die angewandte Phosphordosis zu einem starken Ikterus führte, welcher bis zur Abheilung dauernd verfolgt wurde. In diesem Versuche erhielt der Hund am 15. V. 21 mit Schlundsonde 40 ccm 1%igen Phosphoröls, den Verlauf des Versuchs gibt Tabelle 10 wieder.

Wir sehen, daß der Ikterus des phosphorvergifteten Hundes wesentlich später als beim Toluylendiaminikterus am 5. Vergiftungstage deutlich in die Erscheinung tritt. Die Bilirubinreaktion im Serum zeigt hierbei sofort den Typus der prompten direkten Diazoreaktion wie die cholämischen Ikterusformen des Menschen. Im Gegensatz zu der Toluylendiaminvergiftung tritt hier die Bilirubinämie noch vor dem Anschwellen des Cholesterinspiegels in die Erscheinung und erst mit dem weiteren Wachsen des Ikterus gesellt sich der Bilirubinämie wie bei den menschlichen cholämischen Ikterusformen die Hypercholesterinämie hinzu. Es ist nun im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Toluylendiaminvergiftung für den Phosphorikterus in unserem Versuchsbeispiel weiterhin charakteristisch, daß die Hypercholesterinämie nicht die hohen Grade wie bei der Toluylendiaminvergiftung erreicht, und daß diese mäßige Cholesterinvermehrung im Serum lange vor dem Schwinden der Bilirubinämie rasch wieder abklingt.

Auch beim Phosphorikterus ist es bemerkenswert, daß die direkte Diazoreaktion im Serum schon vor dem Auftreten der Hypercholesterinämie im Blute anzutreffen ist und nach dem Schwinden der Hypercholesterinämie bestehen bleibt. Die direkte Diazoreaktion des ikterischen Serums ist somit, ähnlich wie wir es auch schon bei der

Tabelle 10.

Geschechter Hund.

Datum	Hämo-globin	Erythro-cyten	Bilirubin-einheiten im Serum bei indirekter Reaktion	Direkte Diazo-reaktion im Serum	Chol-esterin-gehalt des Serums in %	Bili-rubin im Harn	Bilirubin-einheiten im Harn
15. VI. 1921	66	5 300 000	0	0	0,092	—	—
Erhält 40 ccm 1 %iges Phosphoröl mit der Schlundsonde							
16. VI. 1921	60	5 000 000	0	0	0,094	—	—
18. VI. 1921	63	5 100 000	0	0	0,094	—	—
20. VI. 1921	60	4 400 000	4,5	+	0,12	+	—
21. VI. 1921	50	4 100 000	4,75	+	—	+	—
22. VI. 1921	50	4 000 000	8,1	+	0,176 [1])	+	—
23. VI. 1921	50	4 000 000	8	+	0,143	+	—
24. VI. 1921	45	3 400 000	4	+	0,12	+	—
25. VI. 1921	42	3 200 000	4,5	+	0,12	+	—
27. VI. 1921	45	3 600 000	3	+	0,1	+	—
28. VI. 1921	—	—	1,5	+	0,08	+	—
29. VI. 1921	—	—	1,3	+	0,12	+	12
30. VI. 1921	40	3 400 000	1,2	+	0,11	+	7
1. VII. 1921	--	—	Spuren	+ schwach	0,105	+	—

1) Kolorimetrische Bestimmung beeinträchtigt.

Toluylendiaminvergiftung der Katze kennen gelernt haben, nicht an einen gesteigerten Cholesteringehalt des Blutes gebunden.

Mit dem Befunde der direkten Diazoreaktion im Serum beim Phosphorikterus und der vorübergehend auftretenden Hypercholesterinämie stimmt auch der Befund Leydens überein, daß im Verlauf des Phosphorikterus es zu einer Gallensäureausscheidung im Urin kommt. Der Phosphorikterus gehört somit auch nach dem Ausfall der Hijmans van den Berghschen Reaktion und nach dem Befunde der mäßigen Hypercholesterinämie in die Gruppe der Ikterusformen mit cholämischer Blutkonstitution.

Es bleibt schließlich noch zu erwähnen, daß wir auch beim Phosphorikterus des Hundes, ähnlich wie beim Toluylendiaminikterus, einen außerordentlich niedrigen Schwellenwert für die Harnfähigkeit des Bilirubins fanden. So trat noch bei feinen Spuren von Gallenfarbstoff im Serum eine deutliche Bilirubinreaktion im Harn auf. Hier begegnen wir ähnlichen Verhältnissen, wie sie Hijmans bei der Hungerbilirubinurie der Hunde beschrieben hat.

Um uns ein gewisses Bild über die Beziehungen zwischen dem Bilirubingehalt des Blutes gegenüber dem Bilirubingehalt des Harnes zu verschaffen, haben wir auch im Harn unserer Hunde den Gallenfarbstoffgehalt mittels der Methode von Hijmans quantitativ zu bestimmen versucht. Bei geringen Bilirubinmengen im Harn verhindert die Eigenfärbung des Harnes eine quantitative Messung, dagegen läßt sich bei stärkeren Bilirubinkonzentrationen durch entsprechende Harnverdünnungen eine quantitative Messung des Gallenfarbstoffes ermöglichen. So fanden wir bei unserem Phosphorhund am 29. VI. in 0,5 ccm Urin 12 Bilirubineinheiten gegenüber einem Bilirubingehalt des Serums von 1,3 Einheiten und am 30. VI. bei einem Bilirubingehalt des Serums von 1,2 Einheiten einen Bilirubingehalt im Urin von 7 Einheiten. Es tritt somit in der Niere des Hundes eine starke Konzentrierung des ausgeschiedenen Bilirubins ein, so daß der Bilirubingehalt des Harns den des Serums beträchtlich überragen kann. Ob es sich hier um eine Eindickung von bilirubinhaltigem Glomerulus wasser bzw. um eine Kondensation und Sekretion von Bilirubin in den Epithelien der Harnkanälchen handelt, muß offen bleiben. Vom Standpunkte der Vitalfärbung haben sich mit der Bilirubinausscheidung in der Niere eingehend Bähr, Suzuki, Arnold (vgl. hierzu Möllendorf, Ergebn. d. Physiol. 1920) beschäftigt, ohne zu eindeutigen Ergebnissen zu gelangen.

Wir fassen im folgenden unsere Ergebnisse zusammen:

1. Ebenso wie der hämolytische Ikterus Minkowski-Wilson-Chauffard (vgl. hierzu Mosse) und der Ikterus der perniziösen Anämie ist der Ikterus neonatorum neben der stark verzögerten direkten Diazoreaktion auch durch das Fehlen einer Hypercholesterinämie charakterisiert.

2. Der Toluylendiaminikterus des Hundes ist durch die positive direkte Diazoreaktion und eine beträchtliche Hypercholesterinämie gekennzeichnet. Er tritt von Anfang an als Ikterus mit cholämischer Blutkonstitution in die Erscheinung und zeigt somit einen völlig anderen Blutchemismus wie die rein dynamischen bilirubinämischen Ikterusformen des Menschen. Die Hypercholesterinämie tritt früher als die Bilirubinämie auf und überdauert auch den Blutikterus beträchtliche Zeit.

3. Auch beim Toluylendiaminikterus der Katze zeigt das Serum den Typus der prompten direkten Diazoreaktion, jedoch keine Cholesterinvermehrung. Die Intensität des Blutikterus steht in keiner Beziehung zu der Stärke des Blutzerfalls.

4. Beim Kaninchen vermag auch die massige Zufuhr von Toluylendiamin nicht eine Bilirubinämie auszulösen.

5. Durch Phenylhydrazin läßt sich beim Hunde selbst bei hochgradiger Anämie nur ein sehr geringer Blutikterus auslösen. Der im Blut erscheinende Gallenfarbstoff zeigt den Typus der mäßig verzögerten direkten Reaktion. Ähnlich dem ihm nahestehenden Ikterus der menschlichen perniziösen Anämie geht der Blutikterus bei Phenylhydrazinanämie ohne Cholesterinvermehrung im Blut einher.

6. Die Phenylhydrazinvergiftung des Kaninchens verläuft ohne Bilirubinämie. Die beim phenylhydrazinanämischen Kaninchen auftretende beträchtliche Lipoidämie spricht dafür, daß im Lipoidstoffwechsel zwischen Carnivoren und Herbivoren wahrscheinlich wichtige Unterschiede bestehen, und daß die Leber des Kaninchens hinsichtlich der Cholesterinausscheidung auf eine begrenzte Funktionstüchtigkeit physiologischerweise eingestellt ist.

7. Der Phosphorikterus des Hundes gehört auch nach dem prompten Ausfall der direkten Diazoreaktion im Serum und nach dem Befunde der mäßigen Hypercholesterinämie in die Gruppe der Ikterusformen mit cholämischer Blutkonstitution.

8. Der Schwellenwert für die Harnfähigkeit des Bilirubins liegt beim Hunde, wie sich aus der Hungerbilirubinurie, beim Toluylendiaminikterus und Phosphorikterus ergibt, außerordentlich niedrig. Selbst bei Spuren von Gallenfarbstoff im Serum kann Bilirubin im Harn sogar in größeren Mengen nachweisbar sein.

9. Der prompte Ausfall der direkten Diazoreaktion im Serum ist, wie sich beim Toluylendiaminikterus der Katze und auch beim Phosphorikterus des Hundes zeigt, nicht an eine Hypercholesterinämie des ikterischen Serums gebunden.

Literatur.

1. Aschoff und Bacmeister, Die Cholelithiasis. Jena 1909. — 2. Abramow, Virch. Arch. 1905, Bd. 181, S. 201. — 3. Autenrieth und Funk, Münch. med. Wo. 1913, Nr. 23. — 4. Bacmeister, Biochem. Ztschr. 1910, Bd. 26, S. 223. — 5. Birch-Hirschfeld, Virch. Arch. 1882, Bd. 37, S. 1. — 6. Boggs und Morris, Journ. of exp. Med. 1909, Bd. 11, S. 553. — 7. Botzian, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1920, Bd. 31, S. 549. — 8. Bürger und Bäumer, Ztschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1913, Bd. 13. Berl. klin. Wo. 1915, Nr. 3, S. 112. —9. Choroschilow, Ztschr. f. klin. Med. 1907, Bd. 64, S. 431. — 10. Eppinger, Zur Pathol. d. Milzfunktion. I. Berl. klin. Wo. 1913, Nr. 33, II. 1913, Nr. 52. Derselbe, Beitr. z. norm. u. pathol. Histol. d. menschl. Gallengänge mit besond. Berücksicht. d. Pathogenese d. Ikterus Zieglers Beitr. 31 1902, S. 230. Derselbe, Weitere Beitr. z. Pathogenese d. Ikterus. Ebenda 33 1903, S. 123. Derselbe, Ikterus. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkde. I. 1908, S. 107. Derselbe,

Die hepato-linealen Erkrankungen. Berlin 1920. Derselbe, Allgem. u. spez. Pathol. d. Ikterus. Handb. d. spez. Pathol. u. Ther. v. Kraus-Brugsch Bd. 6, S. 97. Berlin 1920. — 11. Feigl und Querner, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1919, Bd. 9, S. 153. — 12. Feigl, Biochem. Ztschr. Bd. 88, S. 53, und Bd. 90. S. 1 und 173. — 13. Halberstamm, Beitr. z. Lehre vom Ikterus neonatorum. Inaugural-Dissertation. Dorpat 1887. — 14. Hirsch, Ztschr. f. Kinderheilkd. 1913, Bd. 9, S. 196. — 15. Heynemann, Ztschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkol. 1915, Bd. 76, S. 788. — 16. Hijmans van den Bergh, Der Gallenfarbstoff im Blut. Leipzig 1918. Ambros. Barth. — 17. Jankau, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 39, S. 237. — 18. Jastrowitz, Ztschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 15, S. 116. — 19. Klemperer und Umber, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 61, S. 145 und Bd. 65, S. 340. — 20. Knöpfelmacher, Wien. med. Woch. 1907, Nr. 17. — 21. Lepehne, Dt. med. Wo. 1914, Nr. 27. Zieglers Beitr. 1917, Bd. 64, S. 55. Münch. med. Wo. 1919, Nr. 23. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 132, S. 96, Bd. 135, S. 79, Bd. 136, S. 88, ferner Pathogenese des Ikterus in den Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkd. 1921, Bd. 20, S. 221. — 22. von Leyden, Die akute Phosphorvergiftung. Berlin 1865. — 23. Lubarsch, Berl. klin. Wo. 1921, Nr. 28. — 24. Lyon-Caen, Thèse de Paris 1910, zitiert nach Eppinger. — 25. Minkowski und Naunyn, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1886, Bd. 21, S. 1. — 26. Minkowski, XI. Kongr. f. inn. Med. 1892. Diskussion über Lebercirrhose. Ergebn. d. allg. Pathol. Lubarsch-Ostertag 1897. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1900. Ztschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 55. Ikterus und Leberinsuffizienz. Dt. Klinik 1905, Bd. V. — 27. Morawitz und Pratt, Münch. med. Wo. 1908, Nr. 35. — 28. Mosse, Pathol. u. Ther. des hämolyt. Ikterus 1921, Straußsche Samml. zwangl. Abhandl. a. d. Geb. d. Verdauungs- und Stoffwechselkrankh. Verlag von Marhold, Halle a. S. — 29. Naunyn, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1917, Bd. 29, S. 620 und 1919, Bd. 31, S. 537 und 1921, Bd. 33, H. 1/2, S. 1. — 30. Nissen, Ztschr. f. klin. Med. 1921 (im Druck). — 31. Ogata, Zieglers Beitr. 1913, Bd. 55, S. 236 und S. 315. — 32. Pappenheim und Daumann, Folia haematol. Bd. 18, S. 241. — 33. Plehn, Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene 1920, Bd. 24, S. 321. — 34. Quincke, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1885, Bd. 19, S. 34. — 35. Rosenbach, Berl. klin. Wo. 1880, Nr. 10 und 11. — 36. Rosenthal, Berl. klin. Wo. 1919, Nr. 40. Dt. Arch. f. klin. Med. 1920, Bd. 132, S. 129. — 37. Rosenthal und Holzer, Dt. Arch. f. klin. Med. 1921, Bd. 135, S. 257. — 38. Rosenthal, Krüger und Nossen, Berl. klin. Wo. 1921, Nr. 16 und 37. — 39. Rosin, Kongr. f. inn. Med. 1910. — 40. Rothschild, Zieglers Beitr. 1915, Bd. 60, S. 66. — 41. Sakai, Biochem. Ztsch. 1914, Bd. 62, S. 387. — 42. Stepp, Münchn. m. W. 1918, Nr. 29, S. 781. — 43. Sterling, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1911, Bd. 63, S. 468. — 44. van Thienen, Dt. Arch. f. klin. Med. 1920, Bd. 131, S. 113. — 45. Wacker und Hük, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 74, S. 422. — 46. Weltmann, Wien. klin. Wo. Bd. 26. — 47. Yllpö, Ztschr. f. Kinderheilkd. 1913, Bd. 9, S. 208.

XIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Studien zur unspezifischen Reiztherapie.

Von

Hermann Freund.

(Mit 1 Kurve).

Teil I: Über das Vorkommen und den Nachweis physiologisch wirksamer Zellzerfallsprodukte im strömenden Blute.

I.

Die Frage nach dem Heilwert der unspezifischen Reiztherapie soll hier nicht erörtert werden; eine Einigkeit darüber ist jedenfalls noch nicht erzielt. Einig sind sich aber wohl alle, die mit dieser Behandlung therapeutische Versuche am kranken Menschen angestellt haben, darüber, daß es sich um eine keineswegs harmlose Methode handelt, die oft — jedenfalls öfter, als aus den Veröffentlichungen hervorgeht — einen schweren Eingriff darstellt und nicht voraussehbare Folgen für den Patienten nach sich ziehen kann. Trotz der weiten Verbreitung in der Praxis fehlen vorderhand die Gesichtspunkte, von denen aus eine Indikationsstellung und eine Dosierung möglich wäre. Um es kurz zu sagen: es liegt bisher reine Empirie vor, und es ist an der Zeit, nach Untersuchungsmethoden zu suchen, die an ihre Stelle etwas Greifbareres und der Untersuchung Zugängliches zu setzen geeignet sind. Denn keine der bisher geäußerten Hypothesen, deren Inhalt sich in der verschiedenen Namengebung spiegelt — Proteinkörpertherapie, Kolloidtherapie, Schwellenreiztherapie, Behandlung durch den »Choc colloidoclasique« — hat wesentliches Tatsachenmaterial beigebracht.

Es ist schwer, das Symptomenbild kurz zu kennzeichnen, das als unmittelbare Folge der hierhergehörigen Eingriffe eintritt; es wird heute wohl meist als »Leistungssteigerung« bezeichnet, die durch eine direkte Zellwirkung, die »omnizelluläre Protoplasmaaktivierung«

Weichardts (1), hervorgerufen sein soll. Damit bleibt zunächst ein wesentlicher Punkt ungeklärt: die entgegengesetzte Wirkung großer und kleiner Dosen auf die Funktion. Bier (2) bringt diesen Gegensatz mit dem Arndt-Schultzschen Gesetz in Beziehung. Die Gegensätzlichkeit der Früh- und Spätwirkungen, der zweiphasische Ablauf der Reaktion bleibt auch dabei unverständlich: Fieber und Temperaturherabsetzung, Hyperämie und Entzündungshemmung, Gerinnungshemmung und Gerinnungsförderung, ferner (zitiert nach Bier) Harnverminderung und Harnvermehrung, Hemmung und Förderung von Speichelsekretion und Schweißabsonderung, Bronchialsekretsteigerung und Verminderung des Auswurfs. Wir sehen also zwei Reihen von Wirkungen, die einander entgegengerichtet sind. Als Ursache dieser beiden Symptomenreihen mit Weichardt eine direkte Zellwirkung anzunehmen, macht große Schwierigkeiten. Nur eine Analyse der Angriffspunkte mit den üblichen pharmakologischen Methoden könnte diese Annahme beweisen oder widerlegen.

Ein Überblick über die verschiedenen Funktionsänderungen zeigt, daß sie sich an den meisten autonom innervierten Organen abspielen. Wenn wir die Einwirkung auf das vegetative Nervensystem, und zwar besonders auf die Gefäße in den Vordergrund stellen, so ist es klar, daß das resultierende Wirkungsbild sich an allen Organen äußern muß und also eine »omnizelluläre« Wirkung vortäuschen kann. Da wir grundsätzlich eine antagonistische Doppelinnervation im autonomen System annehmen, wird so auch die Gegensätzlichkeit der Wirkungen verständlich, wenn die Untersuchung ergibt, daß im Verlauf der Proteinkörperwirkung bald der eine, bald der andere Angriffspunkt stärker beteiligt ist. Wenn ferner ein in den wesentlichen Punkten gleiches Symptomenbild durch die verschiedensten Eingriffe chemischer und physikalischer Art hervorgerufen werden kann, so ist der Schluß zwingend, daß die Wirkung dieser Behandlungsmethode nur eine indirekte sein kann, d. h. daß erst im Organismus selbst unter der therapeutischen Einwirkung die unmittelbar wirksamen chemischen oder physikalischen Veränderungen ausgelöst werden. Darauf hat Weichardt stets hingewiesen. Über solche Veränderungen im Organismus Klarheit zu gewinnen, ist also das erste Erfordernis. Da es sich um Allgemeinwirkungen handelt und der Träger der Allgemeinwirkungen das im Körper kreisende Blut ist, so muß in erster Linie untersucht werden, ob das Blut durch die Therapie sich ändert. Das könnte eine physikalische Zustandsänderung der Kolloide sein (Sachs 3, Widal 4, Abderhalden 5). Daß der Zustand der Kolloide bei der Proteinkörpertherapie im

weiteren Sinne verändert wird, das ist ja schon durch die Veränderungen der Blutgerinnbarkeit bewiesen. Wenn der Zustand der Blutkolloide »blutfremd« wird, so könnte diese Änderung des Milieus wohl auch zu Funktionsänderungen führen; darüber wissen wir aber heute noch zu wenig. Andererseits wäre es aber sehr wohl möglich, daß die Kolloidveränderungen im Blutplasma uns nur gleichsam ein Modell geben für das Geschehen am Zellprotoplasma selbst, dessen Kolloidveränderungen für uns als Funktionsänderung in Erscheinung treten. Wirkungen auf den Zustand von Kolloiden und Wirkungen auf Organfunktionen gehen ja meist nebeneinander. Die bisher übliche pharmakologische Analyse von Giften bedarf wohl der Ergänzung durch eine Analyse der physikalischen Veränderungen, die sie machen können; wir müssen heute bei jedem pharmakologischen Agens fragen, wie es auf die Viskosität, den Dispersitätsgrad, die elektrische Ladung, den Quellungszustand usw. der Kolloide wirkt. Wir können aber heute noch sehr wenig darüber aussagen, wie solche Kolloidwirkungen mit der Zellfunktion und ihren Änderungen verknüpft sind; Rückschlüsse aus Modellversuchen auf das biologische Geschehen zu ziehen ist verfrüht.

Der Nachweis physikalischer Veränderungen im Blute beweist also keineswegs, daß durch die Therapie das Blut nicht auch chemisch geändert ist. Das Auftreten chemischer Substanzen im Blute — Abbauprodukte irgendwelcher Art, die der Körper unter der äußeren Einwirkung aus dem Stoffwechsel oder dem Zerfall seiner Zellen entstehen läßt — könnte schließlich die unmittelbare Ursache des Wirkungsbildes sein, wobei nebeneinander sowohl Einwirkung auf die Organfunktion als auch Wirkungen auf den physikalischen Zustand der Kolloide des Blutes durch die gleichen Stoffe eintreten könnten.

Die Möglichkeit dieser Auffassung ist erwiesen. Denn daß es der Zerfall von Körperzellen ist, der das Blut außerhalb der Gefäßbahn wirksam macht, ist früher gezeigt worden (6). Wenn bei der Wirksamkeit des defibrinierten Blutes der Blutplättchenzerfall der Ausgangspunkt für die Giftentstehung ist, so ist das nur ein Sonderfall: Die Wirkungen der Organextrakte beweisen, daß die Möglichkeiten für die Giftentstehung im Organismus viel allgemeinere sind. Aber gerade das defibrinierte Blut war zunächst ein der Untersuchung leicht zugängliches Beispiel, an dem sich das Auftreten der wirksamen Stoffe, ihr teilweises Wiederverschwinden und das Neuauftreten anderer mit entgegengesetzter Wirkung hat zeigen lassen.

Wenn man die Wirkungen des Blutes mit dem Symptomenbilde nach Proteinkörpereinspritzungen vergleicht, so tritt die Wesensgleich-

heit deutlich hervor. Wäre dieses Bild, wie man früher glaubte, nur durch Serum- oder Bluteinspritzungen auslösbar, so würde man sagen können, daß die im Blute außerhalb der Gefäßbahn entstehenden Substanzen, dem Körper parenteral einverleibt, solche Folgen hervorrufen müssen. Wenn aber auch die parenterale Injektion anderer Stoffe, die physiologisch unwirksam sind oder aber nicht die Wirkungen des defibrinierten Blutes haben, oder wenn physikalische Methoden das gleiche Bild auslösen, so weist das auf die Giftentstehung im Körper selbst hin. Auch die lange Dauer der Nachwirkung, die zu einer Umstimmung oder Allergie des Organismus führt, wird nur unter der Annahme verständlich, daß auch das injizierte Blut nicht nur direkt wirkt, sondern außerdem auch die gleichen indirekten Wirkungen hervorruft, wie wir sie bei den anderen Eingriffen annehmen müssen.

Die therapeutischen Methoden, die heute zur »Proteinkörpertherapie« im weiteren Sinne gehören, lassen sich also nach ihrer Art in zwei Gruppen gliedern: im einen Falle werden unmittelbar unwirksame Stoffe eingeführt oder physikalische Methoden verwandt, die eigentlichen Träger der Wirkung entstehen erst als Reaktion darauf im Organismus. Im anderen Falle ist diese indirekte Wirkung gleichfalls das Wesentliche, aber daneben werden schon bei der die Reaktion auslösenden Einspritzung wirksame Stoffe mit eingeführt. Dabei wird als Arbeitshypothese vorausgesetzt, daß ähnliche Vorgänge, wie sie im Blute außerhalb der Gefäßbahn zum Auftreten einer physiologischen Wirksamkeit führen, auch im Körper stattfinden können. Es ist zu beweisen, daß auch im strömenden Blute die gleichen wirksamen Substanzen kreisen können. Dies wären dann chemische Reizstoffe, hormonartige Körper, die unter pathologischen Verhältnissen vermehrt sind, die möglicherweise aus allen Körperzellen bei ihrem Zerfall oder bei Steigerung ihrer dissimilatorischen Prozesse entstehen können, und deren Angriffspunkt nach Analogie mit den im Serum nachgewiesenen Wirkungen das vegetative Nervensystem ist. Sie teilen diesen Angriffspunkt teilweise mit den Produkten endokriner Drüsen, nur ist ihre Entstehungsmöglichkeit eine viel allgemeinere. Man könnte sie vielleicht als »Zellzerfallshormone« bezeichnen.

II.

Bei dem Versuche, diese Stoffe im Blute nachzuweisen, war zunächst eine methodische Schwierigkeit zu überwinden. Jedes Blut — auch das normale — wird außerhalb der Gefäßbahn wirksam

für viele physiologische Testobjekte. Davor schützt auch der Zusatz der üblichen gerinnungshemmenden Mittel nicht. Denn auch Zitratplasma ist, wenn auch viel schwächer als Serum, wirksam. Diese Wirksamkeit entsteht aber außerhalb des Körpers und läßt daher keine Schlüsse auf die Verhältnisse im strömenden Blute zu. Denn selbst wenn wir prüfen wollen, ob schon in der Gefäßbahn die gleichen Stoffe präformiert sind und im Blute kreisen, so ist ihr Nachweis bei den üblichen Methoden der Blutgewinnung nicht möglich, weil sie durch die außerhalb des Körpers entstehenden Wirkungen überdeckt werden. Zur Überwindung dieser Schwierigkeit führte die folgende Erwägung: Die Beobachtung des defibrinierten Blutes hatte gezeigt, daß die Wirksamkeit allmählich entsteht, sich in ihrem Charakter ändert und dann bis zu einem Maximum zunimmt, das etwa nach 6 Stunden (7) erreicht ist und dann konstant zu bleiben scheint. Alle diese Veränderungen gehen auch in zellfrei zentrifugiertem Serum vor sich, und daraus war zu schließen, daß die wirksamen Substanzen durch einen fermentativen Abbauprozeß entstehen, zu dem der Plättchenzerfall die Fermente und das Serum — wohl hauptsächlich in seinen Eiweißstoffen — das Material liefert. Nach dieser Annahme würde also die Wirksamkeit des Serums nicht auf einer physikalischen Veränderung seiner Kolloide — etwa infolge des Gerinnungsvorganges — beruhen (wenn auch nach Pick und Handowsky 8 solche physikalischen Zustandsänderungen bei der Gefäßwirkung gleichfalls eine Rolle spielen können), sondern auf der Bildung chemischer Abbauprodukte, die also isolierbar sein müssen. Es läßt sich nun in der Tat zeigen, daß fast die volle Wirksamkeit des Ausgangsserums in den Alkoholextrakt aus dem Serum übergeht.

Zu diesem Zweck wurde ein Teil Serum mit 10 Teilen 96%igem Alkohol gefällt, der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat bei etwa 50° zur Trockne eingedampft und dann in so viel Ringer gelöst, als der verwandten Serummenge entsprach. Zur Prüfung wurden solche Methoden ausgewählt, die eine einigermaßen quantitative Schätzung zulassen. Aus der Zahl der früher beschriebenen Serumwirkungen (9) dienten für diese Frage zunächst die folgenden:

1. **die Verstärkung einer unterschwelligen Gitalindosis bei intravenöser Injektion an Temporarien:** Mit dieser Methode war seinerzeit die Herzwirkung der aus den isolierten Katzenblutplättchen gewonnenen Gifte festgestellt worden. Die gleiche Wirkung ist zuweilen auch mit Serum von Kaninchen zu erzielen. Es wurde jeweils 0,01 mg Gitalin in 0,01 ccm der auf synergische Wirkung zu untersuchenden Flüssigkeit pro Gramm Frosch injiziert.

Bei 0,02 mg Gitalin in Ringer pro Gramm Frosch tritt in über 90% der Fälle systolischer Stillstand ein, bei 0,01 mg Gitalin dagegen nur in etwa 10% der Fälle; daraus ergibt sich die in der wechselnden Empfindlichkeit der Frösche liegende Unsicherheit der Methode, zumal uns Tiermangel zu großer Sparsamkeit zwang; negative Versuche sind einwandfrei, einzelne Stillstände können aber gelegentlich auch durch die Gitalindosis allein hervorgerufen werden (Tabelle 1).

Tabelle 1.

Vergleich der synergischen Wirkung mit Gitalin von:

	Serum	und zugehörigem Serumextrakt
a)	2 +	2 +
b)	1 + (?), 3 —	1 + (?), 1 —
c)	1 +, 1 —	1 +, 1 —
d)	2 —	1 +, 1 —
e)	2 —	2 —
f)	2 +, 1 + (?)	1 +, 1 —
g)	1 + (?), 1 —	1 +, 1 —
h)	2 —	1 +, 1 —
i)	2 —	2 —

Zusammenfassung: Von 9 Versuchen 7 mal völlige Übereinstimmung, nur bei d) und h) geringe Abweichung.

Die Tabelle 1 gibt den Vergleich von neun verschiedenen Kaninchensera, die zum Teil die Gitalinwirkung verstärken, zum Teil nicht, mit der Wirkung der aus ihnen hergestellten Extrakte. Die Tabelle zeigt die Brauchbarkeit der Methode, wenn sich auch infolge der wechselnden Froschempfindlichkeit feinere Unterschiede natürlich nur bei sehr viel größeren Versuchsreihen ergeben hätten.

2. Die von Kirste (10) und Zondek (11) beschriebene atropinähnliche Aufhebung des Muskarinstillstandes isolierter Froschherzen. Diese Methode läßt eine bessere quantitative Schätzung der Wirkungsstärke zu. Man kann nach Kirste die Wirkungsstärke eines Serums dadurch zahlenmäßig bestimmen, daß man die eben aufhebende Serummenge mit der an jedem einzelnen Herzen zu bestimmenden, eben aufhebenden Atropinmenge vergleicht, also gewissermaßen die Atropinwertigkeit des Serums bestimmt. Struck wird in einer späteren Mitteilung darüber ausführlich berichten (siehe dort auch Methodik). Es sei darauf hingewiesen, daß die Wirkungsstärke des Serums stets gleichzeitig mit der Extraktherstellung bestimmt werden mußte, da die Serumwirksamkeit beim

Stehen zunimmt, während die Extrakte sich nicht mehr verändern. Es mußte also an zwei verschiedenen Froschherzen gearbeitet werden, bei denen die Atropinempfindlichkeit verschieden war. Der folgende Versuch sei als Beispiel angeführt:

a) Versuch mit Serum: An einem muskarinvergifteten Herzen wurde der Stillstand aufgehoben durch Atropin in Verdünnung 1:200 Mill., nicht aufgehoben durch 1 : 300 Mill.; 0,1 ccm Serum in Ringer hob den Stillstand auf, 0,05 ccm dagegen nicht, d. h. also: 0,1 ccm Serum entspricht 1:200000 mg Atropin. sulf., also 1 ccm Serum = 1:20000 mg Atropin. sulf.

b) Versuch mit dem zugehörigen Serumextrakt: Der Muskarinstillstand wurde durch Atropin in Verdünnung 1:80 Mill. aufgehoben, nicht aber durch 1:160 Mill. Atropin; von dem Serumextrakt hoben 0,25 ccm den Muskarinstillstand auf, 0,1 ccm dagegen nicht, d. h. 0,25 ccm Serumextrakt entspricht 1:80000 mg Atropin. sulf., also 1 ccm Serumextrakt = 1:20000 mg Atropin. sulf.

Der Vergleich beider Versuche zeigt, daß die atropinähnliche Wirkung des Serums vollständig in den Alkoholextrakt übergegangen ist.

3. Die Wirkung des Serums am Trendelenburgschen Froschgefäßpräparat. Hier bedeutete die Veränderlichkeit der vasokonstriktorischen Wirkung im Serum eine große Schwierigkeit. Da die Herstellung der Extrakte etwa 20 Stunden dauerte, so konnte der Vergleich des Serums mit dem Extrakt erst 20 Stunden nach der Fällung vorgenommen werden. Wenn auch etwa 6 Stunden nach der Gerinnung wohl meist das Maximum der Wirksamkeit erreicht ist, so kann doch eine genaue Übereinstimmung dabei nicht erwartet werden, zumal ja auch die Präparate während der Versuche ihre Empfindlichkeit ändern können.

Tabelle 2.

Vergleich der gefäßverengernden Wirkung von Serum und zugehörigem Serumextrakt.

	Nr. des Versuchs-protokolls	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verminderung der Tropfenzahl auf	Injizierte Menge in ccm
a) Serum:	177	60	42	0,2
	179	52	20	0,3
	181	48	24	0,1
	185	44	22	0,1
	187	36	20	0,05

	Nr. des Versuchs-protokolls	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verminderung der Tropfenzahl auf	Injizierte Menge in ccm
Serumextrakt:	176	60	38	0,5
	178	56	46	0,5
	180	44	36	0,1
	184	44	32	0,1
	186	34	28	0,05
b) Serum:	190	40	28	0,1
	199	44	20	0,1
Serumextrakt:	197	48	40	0,1
	200	40	32	0,2
c) Serum:	234	68	44	0,2
	241	30	20	0,2
Serumextrakt:	240	52	36	0,25
	235	38	26	0,2
d) Serum:	259	48	26	0,25
	263	30	16	0,25
Serumextrakt:	261	36	20	0,25
	265	32	12	0,25
e) Serum:	292	26	12	0,25
	307	40	18	0,25
Serumextrakt:	293	20	12	0,25
	309	32	18	0,25

4) Über eine weitere bisher noch nicht beschriebene Untersuchungsmethode der Serumwirksamkeit wird später ausführlich berichtet werden; sie beruht auf der von Gruber und Futaki (12) beschriebenen milzbrandtötenden Wirkung, die das Kaninchenblut erst bei der Gerinnung gewinnt. Die Quelle dieser gegen Milzbrand gerichteten Stoffe ist nach den genannten Autoren der Blutplättchenzerfall. Auch die anthrakoziden Stoffe gehen in den Alkoholextrakt über.

Wir sehen, daß Serum und Serumextrakt qualitativ und mit gewissen Einschränkungen auch quantitativ gleich wirksam sind. Die Auffassung ist damit als richtig erwiesen, nach welcher das Wirksamwerden des Serums auf der Entstehung chemischer Substanzen beruht, sonst wäre ihre Extraktion nicht möglich. Etwaige Veränderungen der Kolloide sind demnach wahrscheinlich die Folgen dieser Milieuänderung infolge des Auftretens der wirksamen Stoffe. Damit entfällt auch die Berechtigung, die

Veränderung der Reaktion auf Gifte (Muskarin usw.) durch Serum etwa mit kolloidchemischen Reaktionen (Adsorption oder dergleichen) erklären zu wollen.

III.

Die beiden Feststellungen, daß bei der Alkoholfällung annähernd die Gesamtheit der wirksamen Substanzen in Lösung bleibt, und daß auch bei der weiteren Extraktverarbeitung sich ihre Wirkung nicht verändert, gab nun die Möglichkeit zu prüfen, ob unter Umständen schon im strömenden Blute ähnlich wirkende Substanzen kreisen. Nach dem oben Gesagten muß bei diesem Nachweise verhindert werden, daß nachträglich bei und nach der Blutentnahme Gelegenheit zur Bildung ähnlicher Stoffe außerhalb des Körpers gegeben wird. Das gelang auf folgende Weise: Das Blut aus der Arterie des Kaninchens wurde unmittelbar in etwa der zehnfachen Menge Alkohol aufgefangen; dabei tritt unter Zerstörung der Zellen eine Fällung auf, die bei gutem Schütteln keine groben Klumpen enthalten darf. Ist die Alkoholmenge zu klein, so bleiben Spuren von Hömoglobin in Lösung und gehen in das Filtrat über; sie fallen aber später beim Einengen des Filtrates aus, bleiben dann in Wasser unlöslich, können aber auch nachträglich abfiltriert werden. Nach dem Eindampfen bis zur Trockne kann zur Entfernung der nur wasserlöslichen Stoffe erneut mit absolutem Alkohol oder zur weiteren Trennung von Salzen und Lipoiden mit Azeton oder Chloroform aufgenommen werden. Nach nochmaliger Filtration wird dann wieder zur Trockne eingedampft und schließlich der Rückstand mit so viel Ringer gelöst, als der ursprünglichen Blutmenge entspricht. Diese »Frischblutextrakte« sind ausreichend eiweißfrei, wenn sie — was aber die Resultate wenig veränderte — mit Azeton behandelt waren, salzärmer und wohl auch lipoidfrei. Sie enthielten aber zum Teil die Salze der Blutkörperchen. Das störte nicht bei ihrer Verwendung für die intravenöse Injektion am Frosch, an der Trendelenburgschen Versuchsanordnung (bei Injektion von $^1/_4$ bis 1 ccm) und bei den Versuchen mit Milzbrandbazillen. Wohl aber waren, wie Struck später ausführen wird, die Frischblutextrakte von Kaninchenblut wegen ihres hohen Kaligehaltes am isolierten Froschherzen unverwendbar; für diese Anordnung eigneten sich jedoch menschliche Frischblutextrakte sehr gut. Bei der Herstellung der Frischblutextrakte vom Menschen flossen etwa 5—10 ccm Blut aus der nur wenig gestauten Armvene durch möglichst weite Kanülen in Meßgefäße mit etwa 60—80 ccm Alkohol. Es war notwendig darauf zu achten, daß die Blutentnahme möglichst glatt vor sich ging

und daß möglichst kein Blut an der Wand des Gefäßes zur Gerinnung kam, weil das natürlich einen Versuchsfehler bedeutet.

Die Ergebnisse der Versuche, die mit Frischblutextrakten von Kaninchen und Menschen angestellt wurden, seien kurz angeführt.

1. Versuche über die Digitalisverstärkung.

Die Tabelle 3 enthält Versuche, in denen zusammengehörige Frischblutextrakte und Serumextrakte nebeneinander gestellt sind. Unter den sechs normalen Tieren, bei denen das Blut aus der Arterie entnommen war, waren mit einer Ausnahme die Frischblutextrakte negativ, die Serumextrakte dagegen mehrmals positiv. Da in dem einen Fall (Tabelle 3e), in dem der Frischblutextrakt die Gitalinverstärkung zeigte, der zugehörige Serumextrakt unwirksam war, ist dieser Versuch wohl deshalb nicht zu rechnen, weil bei ihm der Trockenrückstand des Frischblutextraktes zur Reinigung mit Chloroform aufgenommen wurde und höchstwahrscheinlich das Chloroform nicht völlig abgedunstet war und daher herzschädigend wirkte.

Tabelle 3.

Vergleich der synergischen Wirkung mit Gitalin von zusammengehörigen:

	normalen Frischblutextrakten	und Serumextrakten
a)	2 —	3 +
b)	4 —	2 —
c)	2 —	1 +, 1 —
d)	2 —	3 —
e)	2 + (s. oben)	4 —
f)	4 —	1 +, 1 —

Daraus geht hervor, daß die in drei Fällen gefundene **Verstärkung durch Serum normaler Kaninchen auf die bei der Gerinnung entstandenen Substanzen zurückzuführen ist, daß aber die Frischblutextrakte normaler Tiere, welche die Verhältnisse im strömenden Blute wiedergeben, negativ waren.**

Positiv reagierten dagegen Frischblutextrakte, die durch Entnahme aus der Ohrvene gewonnen waren, wobei Gerinnungsmöglichkeit und Plättchenzerfall unvermeidlich sind; und ferner waren die Frischblutextrakte, ebenso wie die zugehörigen Sera und Serumextrakte, positiv bei drei Tieren, bei denen die Obduktion nachher eine ungewöhnlich starke Coccidiose des Netzes und vor allem der Leber erwies.

Die mit Digitalis synergischen Stoffe fehlen also im normalen Frischblutextrakt, während die zugehörigen Serumextrakte dabei öfters positiv reagieren. Andererseits beweisen die Versuche an coccidienkranken Tieren, daß in pathologischen Fällen die digitalisverstärkenden Stoffe schon im strömenden Blute kreisen können. Versuche mit menschlichem Blute wurden mit dieser Methode nicht angestellt.

2. Die Aufhebung des Muskarinstillstandes ist, wie erwähnt, mit Frischblutextrakten von Kaninchen nicht untersuchbar. Von den Ergebnissen mit menschlichem Blut, über die später Struck berichten soll, sei hier nur vorweggenommen, daß im strömenden Blute normaler Versuchspersonen sich keine atropinähnlich wirkenden Stoffe nachweisen lassen, wohl aber in einer Reihe pathologischer Fälle.

3. Auch am Läwen-Trendelenburgschen Präparate waren die Frischblutextrakte normaler Kaninchen und normaler Menschen unwirksam. Aber auch hier ließ sich in einer Reihe pathologischer Fälle der Nachweis erbringen, daß im strömenden Blute Substanzen kreisen können, die auf die Gefäße wirken. Wir werden später sehen, daß zuweilen gefäßverengernde, zuweilen gefäßerweiternde oder beide Arten nebeneinander vorkommen und sich nachweisen lassen. Später wird hierüber im Zusammenhange berichtet werden.

4. Die anthrakoziden Stoffe Gruber-Futakis finden sich in Frischblutextrakten normaler Kaninchen nur in ganz geringen Mengen, im Blute coccidienkranker Tiere sehr viel stärker. Gerade mit dieser Methode, die durch Auszählung der Kolonienzahlen quantitativ die besten Ergebnisse liefert, lassen sich, wie später ausgeführt werden soll, experimentell erzeugte Veränderungen der milzbrandtötenden Wirkung im strömenden Blute am besten messend verfolgen.

IV.

Die Frischblutextrakte sind geeignet, den Gehalt des im Körper strömenden Blutes an hormonartigen Stoffen anzuzeigen, die an einer Reihe biologischer Testobjekte wirksam sind. Normalerweise finden sie sich nicht in nachweisbarer Menge, wohl aber in einzelnen pathologischen Fällen bei Menschen und Kaninchen. Da diese Substanzen im aus der Ader gelassenen Blute sich infolge eines Zellzerfalls bilden, so werden sie auch im Organismus in allen den Fällen entstehen können, in denen wir Anlaß haben, einen gesteigerten Zellabbau

anzunehmen. Ob wir umgekehrt aus ihrem Vorkommen im Blute auf einen Zellzerfall schließen dürfen, bleibe zunächst offen. Denn es besteht die Möglichkeit, daß sie sich auch bei gesteigerter Funktion bilden können. So gibt beispielsweise das isolierte, mit Ringerlösung schlagende Froschherz an die Speisungsflüssigkeit Stoffe ab, die den dissimilatorischen Prozessen bei der Funktion entstammen müssen. Clark (13) und Loewi (14) haben gefunden, daß solche Speisungsflüssigkeiten bei infolge Ermüdung hypodynamen Herzen die Funktion wieder verbessern können; und den gleichen Erfolg erreichten sie mit den alkohollöslichen Stoffen des Serums. Sie halten beide für identisch. Aber die Speisungsflüssigkeit isolierter Herzen teilt nicht nur die Herzwirkung mit den Serumsubstanzen, sondern auch die Gefäßwirkung.

Beispiele dafür geben die folgenden Versuchsprotokolle:

Versuch 1 vom 31. I. 1921.

Ein nach Straub isoliertes Temporarienherz schlägt mit 1 ccm ungewechselter Ringerlösung 2 Stunden; dann wird die Innenflüssigkeit herausgenommen und durch Injektion in den zuführenden Schlauch am Trendelenburgschen Präparate geprüft.

Zeit	Tropfenzahl pro Minute	Zeit	Tropfenzahl pro Minute
12^{h} 18′	56	12^{h} 26′	36
12^{h} 20′	56	12^{h} 32′	36
12^{h} 21′	Injektion der Speisungsflüssigkeit	12^{h} 35′	40
12^{h} 22′	40	12^{h} 40′	44
12^{h} 24′	44	1^{h} 00′	48

Versuch 2 vom 3. II. 1921.

Vier isolierte Temporarienherzen schlagen 1 Stunde lang mit je 1 ccm Ringer; dann werden die Speisungsflüssigkeiten gemischt und am Trendelenburgschen Präparate geprüft.

Zeit	Tropfenzahl pro Minute	Zeit	Tropfenzahl pro Minute
5^{h} 40′	60	5^{h} 55′	Injektion von 0,8 ccm
5^{h} 43′	60	5^{h} 56′	56
5^{h} 44′	Injektion von 1,5 ccm	5^{h} 57′	52
5^{h} 45′	44	5^{h} 58′	60
5^{h} 46′	42	6^{h} 00′	64
5^{h} 47′	46	6^{h} 02′	68
5^{h} 49′	50	6^{h} 09′	72
5^{h} 52′	72	6^{h} 19′	80
	Durch Druckverminderung wird die	6^{h} 30′	80
	anfängliche Tropfenzahl wieder ein-	6^{h} 40′	78
	gestellt	6^{h} 50′	74
5^{h} 54′	60	7^{h} 10′	68
5^{h} 55′	60		

Diese Versuchsbeispiele zeigen, daß bei der Funktion überlebender Herzen Stoffe abgegeben werden, die die gleiche Wirkung haben wie die alkohollöslichen Substanzen des Serums. Die Spülflüssigkeit isolierter Herzen kann sowohl gefäßverengernde als gefäßerweiternde Wirkung am Trendelenburgschen Präparat entfalten. Unter Umständen können die beiden entgegengerichteten Wirkungen sich natürlich überdecken, worüber später mehr zu sagen sein wird.

Das Beispiel der überlebenden Froschherzen beweist also die Möglichkeit, daß nicht nur der Zellzerfall, sondern auch die dissimilatorischen Prozesse bei der Funktion zur Entstehung wirksamer Substanzen und zu ihrer Abgabe an das Blut führen können. Ob sie nur lokal wirken oder ob sie in wirksamer Konzentration in den Gesamtkreislauf kommen, hängt nur von ihrer Menge ab. Lebhaft gesteigerte Zelltätigkeit und gesteigerter Stoffwechsel würden die Bedingungen zu ihrer vermehrten Bildung liefern. Auf ihre Bedeutung haben kürzlich Gottlieb und Freund (15) hingewiesen.

Nach diesen Voruntersuchungen war es möglich an die Beantwortung der anfangs gestellten Frage zu gehen, ob sich mit der Methode der Frischblutextrakte bei Versuchstieren und bei Menschen nach den Behandlungsmethoden, die zur Proteinkörpertherapie in weiterem Sinne gehören, das Auftreten wirksamer Stoffe im strömenden Blute nachweisen läßt. Da die Versuchsanordnung der jeweils verwandten Testmethode angepaßt werden mußte, sollen im folgenden die Resultate für die einzelnen untersuchten Wirkungen getrennt besprochen werden.

Teil II: Über die Entstehung physiologisch wirksamer Zellzerfallsprodukte im Blute durch unspezifische Reiztherapie.

V.

Über die Verstärkung der Digitaliswirkung durch alkoholische Extrakte des Blutes vor und nach der Behandlung.

Nach Versuchen von Dr. med. dent. V. Spitzer.

Bevor an die eigentlichen Versuche gegangen werden konnte, mußte eine methodische Vorfrage geprüft werden: Die Frischblutextrakte enthalten im Gegensatz zum Serum auch den alkohollöslichen Inhalt der Blutkörperchen, deren Kalireichtum gerade beim Kaninchenblut die Ver-

wendung am Froschherzen stören konnte. Zur Kontrolle war es daher nötig zu prüfen, ob ein Extrakt aus defibriniertem Gesamtblut (Serum + Blutkörperchen), der in der gleichen Weise hergestellt wurde wie die Frischblutextrakte, die Wirkung des entsprechenden Serums unverändert zeigte[1]). Solche Vorversuche ergaben, daß Gesamtblutextrakte dann negativ waren, wenn ihr Serum die Gitalinwirkung nicht verstärkte, und positiv waren, wenn ihr Serum den Synergismus mit Gitalin aufwies. Auch in letzterem Falle waren dagegen die bei der gleichen Blutentnahme hergestellten Frischblutextrakte von normalen Tieren negativ.

Die Frischblutextrakte normaler Tiere waren stets negativ, positiv dagegen die Extrakte von drei Tieren mit ungewöhnlich starker Coccidiose. Für die folgenden Versuche wurden diese drei Tiere ausgeschaltet. Von den übrigen sechs normalen Tieren wurden drei mit zwei bis drei kleinen Aderlässen aus der Ohrvene — jedesmal etwa 5—10 ccm Blut — im Laufe von 3—4 Tagen vorbehandelt, und 24—36 Stunden nach dem letzten Aderlaß wurde die zweite Untersuchung vorgenommen. Die drei übrigen Tiere bekamen an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm Caseosan (Heyden) intravenös. Etwa 5—6 Stunden nach der letzten Injektion wurde dann das Blut zur zweiten Untersuchung entnommen. Die Resultate gibt die folgende Tabelle 4.

Tabelle 4.

Vergleich der synergischen Wirkung mit Gitalin von Frischblutextrakten vor und nach Behandlung mit Aderlässen oder Caseosan.

Normalversuche	Art der Behandlung	Versuche nach der Behandlung
2 —	Aderlässe	2 +
4 —	»	2 +, 1 — (?)
2 —	»	2 +, 1 —
2 —	Caseosan	2 +
? (Serumextrakt: 4 —)[2])	»	2 +, 1 —
4 —	»	1 +, 1 —

Die Ergebnisse sind dahin zusammenzufassen, daß

1. im strömenden Blute normaler Kaninchen digitalisverstärkende Stoffe nicht enthalten sind, wohl aber bei coccidienkranken Tieren, und daß

1) Zum Ausgleich der Verluste bei der Herstellung der Extrakte (Filtration usw.) wurde auf 5 ccm Blut nur 4,5 ccm Ringer zur Lösung verwandt. Die Lösung wurde vor der Verwendung nochmals filtriert.

2) Vgl. Tabelle 3e.

2. **nach Vorbehandlung mit Aderlässen und mit Caseosaninjektionen die Frischblutextrakte der gleichen Tiere die Gitalinwirkung synergisch verstärken.**

VI.

Ob auch die atropinähnliche Wirkung auf das muskarinvergiftete Froschherz im strömenden Blute präformiert sein kann, konnte an Kaninchen nicht untersucht werden, weil Kaninchenfrischblutextrakte am isolierten Froschherzen primär giftig waren. Nach den Untersuchungen Strucks beruht das auf dem Kalireichtum der Kaninchenblutkörperchen; die wesentlich kaliärmeren der Katze und des Menschen stören bei dieser Versuchsanordnung nicht. Wir verfügen aber infolge der Unbrauchbarkeit unseres Hauptversuchstiers nur über wenige Versuche am Menschen, soweit die Einwirkung der Proteinkörpertherapie in Frage kommt. Über die klinische Bedeutung dieser Untersuchungsmethode wird Struck später berichten, der an der medizinischen Klinik Gelegenheit hatte, eine Anzahl Patienten zu untersuchen. Er fand, daß in Frischblutextrakten normaler Versuchspersonen sich die atropinverstärkende Substanz nicht nachweisen läßt, wohl aber bei einer bisher noch nicht ausreichend zu übersehenden Zahl von Erkrankungen.

Für die oben behandelte Frage, ob die Veränderung im Blute, durch die es zum Antagonisten des Muskarins wird, kolloidchemischer Natur ist oder ob sie auf der Entstehung einer chemischen Substanz beruht, ist die Extrahierbarkeit entscheidend für die zweite Annahme. Wielands Hypothese der Entgiftung durch adsorptive Verdrängung, mit der er die Serumwirkung auf durch Ermüdung hypodyname Herzen und bei einigen Vergiftungen erklären will (16), gilt also für die Muskarinentgiftung durch Serum nicht. Daß auch bei der Verbesserung der Funktion hypodynamer Herzen das Serum durch den Alkoholextrakt ersetzt werden kann, wurde schon oben ausgeführt.

Die atropinähnliche Wirkung des Blutes läßt sich gleichfalls durch Proteinkörpereinspritzungen steigern. Wir verfügen über drei Versuche, in denen Frischblutextrakte gesunder Versuchspersonen im Vorversuch negativ, nach Caseosanbehandlung für einige Zeit positiv wirkten. (Methodik siehe bei Kirste und Struck.)

Der Überblick über die Tabelle 5 lehrt, daß sich die Proteinkörpereinwirkung am Menschen mit dieser Methode gut im strömenden Blute demonstrieren läßt.

Tabelle 5.

Art des Versuchs	Datum der Blutentnahme	Zustand des Herzens vor der Vergiftung		Wievielter Muskarinstillstand	Entgiftende Lösung	Erfolg
		Pulszahl	Kontraktionshöhe			
A. Normale Versuchsperson	5. III. 1921	42	11	I.	Atropin 1:80 Mill.	+
		39	11	II.	» 1:100 »	—
		39	9	III.	0,5 ccm Frischblutextrakt	—
1. Tag nach der 3. Caseosaninjektion (intramuskulär)	14. III. 1921	36	14	I.	Atropin 1:40 Mill.	+
		34	11	II.	» 1:60 »	—
		36	13	III.	0,5 ccm Frischblutextrakt	+
1. Tag nach der 4. Caseosaninjektion	23. III. 1921	39	12	I.	Atropin 1:80 Mill.	+
		36	9	II.	» 1:100 »	—
		33	10	III.	0,5 ccm Frischblutextrakt	+
12 Wochen nach der Behandlung	13. VI. 1921	10	8	II.	0,5 ccm Frischblutextrakt	—
B. Patient mit Tibiafraktur	6. VI. 1921	13	14	II.	0,5 ccm Frischblutextrakt	—
3 Stunden nach 1 ccm Caseosan intravenös. Temperatur 39,5°	6. VI. 1921	14	16	I.	0,5 » »	+
24 Stunden später	7. VI. 1921	22	9	IV.	0,5 » »	—
6 Tage später	12. VI. 1921	14	12	I.	0,5 » »	—
C. Patient mit Tibiafraktur	6. VI. 1921	20	8	III.	0,5 ccm Frischblutextrakt	—
3 Stunden nach 1 ccm Caseosan intravenös. Temperatur 38,2°	6. VI. 1921	20	8	II.	0,5 » »	+
24 Stunden später	7. VI. 1921	22	9	IV.	0,5 » »	—

VII.

Versuchsergebnisse am Froschgefäßpräparat.

(Gemeinsam mit Dr. med. dent. Paul.)

Die gleichen Gedankengänge, die oben für die digitalisverstärkenden Substanzen des Blutes dargestellt worden sind, gelten auch für die Gefäßwirkung des Blutes. Den Ausgangspunkt bilden auch hier die Erfahrungen, die mit den Blutplättchenzerfallsprodukten gemacht worden sind (17). Mit diesen hatte die Untersuchung am Läwen-Trendelenburgschen Präparat und am Blutdruck von Katzen, Kaninchen und Hunden übereinstimmend ergeben, daß die Defibrinierung und ebenso der Plättchenzerfall zwei entgegengesetzte Wirkungen entstehen lassen: zunächst finden sich nur rein erweiternde und blutdrucksenkende Substanzen (»Frühgifte«) und erst später entwickeln sich die gefäßverengernden und blutdrucksteigernden »Spätgifte«, die bei der Suche nach dem wahren Adrenalingehalt des Blutes die bekannte Rolle gespielt haben. Die zahlreichen Arbeiten, die dieser Frage gewidmet wurden, haben als bleibendes Ergebnis gezeigt, daß es gewisse pathologische Zustände beim Menschen gibt — Gravidität, Basedow, vielleicht einzelne Formen von Hypertonie, von Tumoren usw. — bei denen das Serum und auch das Zitratplasma unabhängig vom Adrenalingehalt stärker gefäßverengernd wirkt, als in der Norm. Aber weder Serum noch Zitratplasma lassen erkennen, welcher Anteil der an den Gefäßen wirksamen Substanzen etwa schon im Körper präformiert ist und welcher erst nachträglich bei den Veränderungen des Blutes nach der Entnahme entsteht. Trendelenburg (18) hat bei der Suche nach einer geeigneten Methodik für den Adrenalinnachweis im Blute zuerst gezeigt, daß auch das Zitratplasma beim Stehen und Zentrifugieren nachträglich wirksam wird, und hat daraus gefolgert, daß nur Zitratgesamtblut innerhalb der ersten 5 Minuten nach der Entnahme Schlüsse auf die vasokonstriktorischen Wirkungen des strömenden Blutes zuläßt. Wir werden im folgenden sehen, daß sein Schluß, daß er bei dieser Anordnung nur mit dem Adrenalin als der einzigen vasokonstriktorischen Substanz im strömenden Blute zu rechnen hat, nur für normale Fälle gilt; und auch dabei sind vielleicht noch Fehlerquellen möglich.

Für unsere Fragestellung ist aus den früher angeführten Gründen auch das Zitratblut ungeeignet; man kann mit Sicherheit annehmen, daß Blutproben mit sehr erhöhter Blutplättchenzahl auch viel schneller

an der Luft wirksam werden müssen als solche mit niederer Plättchenzahl. Wir haben also auch bei der Verwendung von ganz frischem Zitratblut nicht die Sicherheit, daß wir dabei wirklich den schon im strömenden Blute präformierten Anteil der Gefäßwirkungen rein vor uns haben. So kam es also darauf an, ob sich die oben geschilderte Methode der Frischblutextrakte am Froschgefäßpräparat als brauchbar erweisen ließ.

Daß die vasokonstriktorischen Substanzen des Serums alkohollöslich sind und daher in die Serumextrakte übergehen, beweist die Tabelle 2 (S. 278). Sie zeigt zwar durchgehends für die Serumextrakte eine geringere Wirkungsstärke als für das Serum. Das darf aber nicht wundernehmen, da ja die vasokonstriktorische Wirkung des Serums allmählich zunimmt, während die Extrakte diejenige Wirkungsstärke, die das Serum in dem Zeitpunkte der Alkoholfällung hat, wiedergeben und bis zu ihrer Fertigstellung etwa 20 Stunden vergehen. Ferner kann im Serum möglicherweise auch noch unzersetztes Adrenalin enthalten sein, das bei der Extraktherstellung durch das Eindampfen bis zur Trockne wohl sicher zerstört ist. Vor allem aber bedingt die Extraktherstellung unvermeidliche Verluste (beim Filtrieren usw.), die erst in den späteren Versuchen dadurch einigermaßen ausgeglichen wurden, daß bei der Herstellung der Lösung in Ringer immer $^1/_2$ cm weniger verwandt wurde als der Menge des Ausgangsserums entsprach (also $4^1/_2$ statt 5 ccm).

Tabelle 6.

Gefäßwirkung der Frischblutextrakte normaler Kaninchen.

Nr. des Tieres	Nr. des Protokolls 1)	Anfangstropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Extraktmenge im Volum von 1 ccm
I a	23	60	60	0,5
I c	81	36	36	0,5
	82	36	36	0,5
	84	32	36	0,5
	94	54	56	0,5
II c	118	44	52	0,5
	120	52	52	0,5
	131	52	48	0,5
IV	188	36	42	0,5
	192	32	42	0,5
	195	52	52	0,5
VI	260	36	32	0,25

1) Nach den Protokollen des Herrn Dr. Paul; die Versuche sind jeweils an zwei oder drei Froschpräparaten (Temporarien) angestellt.

Nr. des Tieres	Nr. des Protokolls	Anfangstropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Extraktmenge im Volum von 1 ccm
III	163	38	32	0,5
	170	44	44	0,5
II a	48	38	44	0,5
	56	44	44	0,5
	60	20	20	0,5
V	230	38	36	0,5
	232	36	34	0,5
	238	44	48	0,5

Diese Beispiele aus der Zahl der Normalversuche zeigen, daß im allgemeinen die Frischblutextrakte unvorbehandelter Tiere keine oder zumindest keine sichere Gefäßwirkung haben. Man kann aber aus der Tabelle ersehen, daß gelegentlich eine geringe Erweiterung angedeutet ist. Außerdem zeigte sich bei vielen Untersuchungen mit Serumextrakten und Frischblutextrakten — besonders aber dann, wenn ihre Wirksamkeit durch Vorbehandlung verändert war — eine sehr störende Ungleichmäßigkeit der Versuchsresultate, wenn, wie es fast immer geschah, die Prüfung an zwei bis drei Froschpräparaten vorgenommen wurde: die gleiche Flüssigkeit konnte an dem einen Präparate wirkungslos sein, an dem andern deutlich verengern, am dritten deutlich erweitern. Eine Veränderung der Dosis — etwa 0,2 Extrakt + 0,8 Ringer oder 1,0 unverdünnter Extrakt — änderte in diesem Verhalten, das ein Urteil über die Gefäßwirksamkeit unmöglich machte, nichts. Zur Aufklärung dieser Erscheinung verhalf erst eine mehrfach gemachte Beobachtung: gelegentlich verhielten sich nämlich Sera oder Extrakte so, wie wir es oben am Versuchsbeispiele 2 der Herzspeisungsflüssigkeit sahen; es trat zuerst Gefäßverengerung und nachfolgend Gefäßerweiterung in einwandfreier Form ein: ein sicherer Beweis dafür, daß in der gleichen Flüssigkeit gefäßverengernde neben gefäßerweiternden Substanzen vorhanden waren. Wenn ein ähnliches Nebeneinander auch im Blute vorkommt, so ist es klar, daß diese antagonistischen Wirkungen sich unter Umständen völlig ausgleichen können und sich dadurch dem Nachweis entziehen; andererseits muß es von der Empfindlichkeit der Froschpräparate abhängen, ob in dem einen Falle die gefäßverengernden, in dem anderen die gefäßerweiternden Apparate besser ansprechen. Wir kennen zweifellos die verschiedenen Angriffspunkte, von denen aus die Tropfenzahl des Präparates beeinflußbar ist — verengernde und

erweiternde, nervöse oder muskuläre Apparate an Arterien oder Kapillaren — noch viel zu wenig, um so komplizierte Wirkungen, wie sie in unserm Falle zur Untersuchung kommen, analysieren zu können. So gut sich das Präparat für Stoffe mit eindeutiger Wirkung in einfach zusammengesetzter Lösung (Adrenalin, Salze usw.) bewährt hat, so schwierig ist schon die Beurteilung der Wirkung in manchen anderen Fällen, so z. B. beim Histamin, mit dem ganz auseinandergehende Ergebnisse mitgeteilt worden sind. Das wird verständlich, nachdem Dale (19) eine verengernde Wirkung des Histamins an den Arterien neben einer erweiternden an den Kapillaren wahrscheinlich gemacht hat. Wir wissen auch noch nicht, was sich eigentlich an dem Froschpräparat verändert, wenn es nach Vorschrift Trendelenburgs — zur Erhöhung der »Empfindlichkeit« für vasokonstriktorische Substanzen — längere Zeit auf Eis lagert, oder wenn verschiedene Salzgemische die Empfindlichkeit modifizieren. Das kann doch wohl nichts anderes heißen, als daß in dem einen Falle die erweiternden, in dem anderen Falle die verengernden Apparate besser ansprechen oder in ihrem Tonus verändert sind. Welchen Anteil dabei Veränderungen der Kapillaren oder Veränderungen der Arterien haben, wissen wir nicht. Von den gefäßverengernden Substanzen des defibrinierten Blutes nehmen wir an, daß sie adrenalinähnlich wirken, die gefäßerweiternden haben dagegen manche Beziehungen zu den Kapillargiften. Für unsere Frage mußte versucht werden, ob es irgendwie gelingt, die gefäßverengernden und gefäßerweiternden Wirkungen voneinander zu trennen. Das war mit einer Anordnung möglich, die Hildebrandt (20) für den Nachweis des Antagonismus zwischen Adrenalin und Atropin an den Gefäßen verwandt hat; inzwischen ist die Beobachtung dieses Antagonismus auch am Säugling bestätigt worden (21). Hildebrandt hat gezeigt, daß bei Dauerdurchströmung des Präparates mit Atropin Adrenalin nicht mehr wirkt, während die weiter peripher, wohl direkt am Muskel angreifende vasokonstriktorische Wirkung der Bariumsalze auch am atropinisierten Präparate voll auftritt. Für die folgenden Versuche wurde nach Hildebrandts Vorgange eine Lösung von 0,1 g Atropin. sulf. in 1000 ccm Froschringer zur Dauerdurchströmung eines frischhergestellten Trendelenburgschen Präparates verwandt; das Vergleichspräparat mit normalem Froschringer wurde jeweils sechs bis 18 Stunden vor dem Versuche hergestellt und kühl aufgehoben.

Es zeigte sich, daß die vasokonstriktorische Wirkung von Kaninchenserum am atropinisiertem Präparate nie auftrat. Die

Resultate waren völlig eindeutig; das folgende Versuchsbeispiel zeigt, wie verschieden das gleiche Serum an den beiden Vergleichspräparaten wirkte:

Versuch vom 20. IV. 1921.

Ein beliebiges Kaninchenserum wurde 6 Stunden nach der Blutentnahme an zwei Präparaten geprüft (je 0,25 ccm Serum + 0,75 Ringer), von denen das eine mit dem üblichen Ringer, das zweite mit Atropin in Ringer durchströmt wurde:

Normalpräparat		Atropinisiertes Präparat	
Zeit	Tropfenzahl pro Minute	Zeit	Tropfenzahl pro Minute
4^h 35′	28	4^h 35′	36
4^h 36′	28	4^h 38′	36
4^h 36′ Injektion	—	4^h 41′ Injektion	36
4^h 38′	20	4^h 42′	36
4^h 41′	8	4^h 43′	36
4^h 43′	10	4^h 45′	36
4^h 45′	12	4^h 48′	36
4^h 48′	18	4^h 55′	36
4^h 52′	22	5^h 00′	36
4^h 55′	24		
5^h 02′	26		

Der Versuch zeigt, daß die vasokonstriktorische Wirkung des Serums sich am atropinisierten Froschgefäßpräparate ebenso verhält wie die Adrenalinwirkung. Dagegen werden, wie spätere Versuche zeigen, gefäßerweiternde Wirkungen durch das Atropin nicht aufgehoben. Wir können also immer dann, wenn ein Extrakt bei Ringerdurchströmung nicht oder unsicher wirkt, durch die Untersuchung bei Atropindauerdurchströmung Gewißheit darüber gewinnen, ob der zu untersuchenden Flüssigkeit die Gefäßwirkungen völlig fehlen, oder ob sie etwa gefäßerweiternde Stoffe enthält, deren Vorhandensein naturgemäß die verengernde Komponente abschwächen oder ganz aufheben kann. Wir werden später sehen, daß nach Caseosaninjektionen und bei manchen Krankheiten solche gefäßerweiternde Stoffe im strömenden Blute gar nicht selten sind.

Zu der Frage nach den Angriffspunkten der vasokonstriktorischen Serumstoffe beweist das Ausbleiben der Gefäßverengerung nach Atropin, daß die Serumstoffe in der Tat »adrenalinähnlich« wirken und nicht, wie Bariumsalze, am Gefäßmuskel angreifen. Für diesen Einzelfall ist damit die Annahme einer Wirkung am Zellprotoplasma selbst widerlegt.

Nach diesen methodischen Voruntersuchungen konnte an die Bearbeitung der Hauptfrage gegangen werden, ob die nach unspezifischer Reiztherapie im strömenden Blute kreisenden hormonartigen Stoffe, deren Vorhandensein sich in der digitalisverstärkenden und der atropinähnlichen Wirkung der Frischblutextrakte zeigt, auch am Gefäßpräparat wirken. An diesem Testobjekt wurde die Wirkung von Aderlässen, von Röntgenbestrahlungen und von Caseosaninjektionen am Kaninchen untersucht.

Zahlreiche ältere Versuche wurden nur bei Durchströmung der Froschpräparate mit normalem Ringer ausgeführt; sie werden im folgenden nur berücksichtigt, wo sie, wie z. B. bei den Aderlaßversuchen, klare Resultate ergaben. Erst bei den Caseosanwirkungen zeigte sich die obengeschilderte unterschiedliche Wirkung an verschiedenen Normalpräparaten so stark, daß eine Beurteilung der Gefäßwirkung dadurch in Frage gestellt wurde. Hier konnte nur ein Vergleich mit dem atropinisierten Präparate Klarheit verschaffen, so daß bei der Besprechung der Caseosanwirkung nur über die acht letzten Versuchsreihen berichtet werden soll, in denen die Wirkung an normalen und atropinisierten Präparaten nebeneinander geprüft wurden.

A. Aderlaßversuche.

Versuchsprotokoll 1.

Weibliches Kaninchen, 2250 g Gewicht.

Erste Blutentnahme zum Normalversuch (10 ccm) am 12. IV. 1921; Aderlässe aus der Ohrvene am 13. IV. 1921 vormittags 15 ccm, nachmittags 8—10 ccm; also innerhalb 36 Stunden etwa 40 ccm Blut. Zweite Blutentnahme zum Versuch am 14. IV. 1921.

	Versuch Nr.	Anfangstropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Injizierte Menge in ccm
Normalversuch	260	36	32	0,25
	264	24	22	0,25
Aderlaßversuch	299	26	12	0,25
	306	42	34	0,25

Der erste Versuch zeigt im normalen Frischblutextrakt keine Gefäßwirkung, dagegen eine deutliche Verengerung nach den Aderlässen. Im zweiten und dritten Versuche handelt es sich um Tiere mit Coccidiose. Bei beiden Tieren fanden sich schon unter den Normalversuchen einzelne, in denen auch bei normaler Ringerdurchströmung schwache Gefäßerweiterung eintrat; am atropinisierten Präparate wäre diese sicher sehr viel stärker ausgefallen. Im zweiten Versuch zeigt sich das Blut nach dem Aderlaß eine deutlich

Versuchsprotokoll 2.

Männliches Kaninchen, 1950 g Gewicht.

Erste Blutentnahme von 15 ccm zum Normalversuch am 7. II. 1921; Aderlaß aus der Ohrvene von 25 ccm am 9. II. 1921; zweite Blutentnahme zum Versuch am 10. II. 1921. Das Tier ist in sehr schlechtem Zustande, wird getötet. Obduktion: ziemlich starke Coccidiose des Peritoneums.

	Versuch Nr.	Anfangstropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Injizierte Menge in ccm
Normalversuch	48	38	44	0,5
	56	44	44	0,5
	60	20	20	0,5
Aderlaßversuch	69	36	28	0,5
	71	36	20	0,5
	71 (Fr.)	48	20	0,5

Versuchsprotokoll 3.

Männliches Kaninchen, 2350 g Gewicht.

Erste Blutentnahme von 15 ccm zum Normalversuch am 9. IV. 1921; Aderlässe aus der Ohrvene am 11. IV. 1921: 6 ccm, am 12. IV. 1921: 10 ccm, am 13. IV. 1921: 15 ccm. Zweite Blutentnahme zum Versuch am 15. IV. 1921. Das Tier ist ziemlich elend, wird durch Ausbluten getötet. Obduktionsbefund: großes Paket von Coccidien mit Verwachsungen des Netzes, Leber ganz durchsetzt mit Coccidienherden.

	Versuch Nr.	Anfangstropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Injizierte Menge in ccm
Normalversuch	230	38	36	0,5
	232	36	34	0,5
	238	44	48	0,5
Aderlaßversuch	312	32	34	0,25
	318	32	34	0,25
	324	42	46	0,25
	327	40	50	0,25

verengernde Wirkung, während im dritten Versuch im Gegensatz zu den beiden anderen nach den Aderlässen eine reine auch am normalen Präparate schon deutliche Gefäßerweiterung eintrat. In diesem Verhalten scheint sich der stärkere Grad der Reaktion auszuprägen, die in diesem Falle offenbar infolge der Coccidiose der Leber von dem normalen Verhalten abwich. Daß die Coccidiose die Veranlassung

zu einem von der Norm abweichenden Verhalten der Frischblutextrakte unvorbehandelter Tiere führt, ist an den anderen Testobjekten gezeigt worden.

B. Röntgenbestrahlungen.

Zwei Kaninchen wurden einer Röntgenbestrahlung des Bauches von je zehn Minuten Dauer ausgesetzt (Dosis: 6 x). Normale Frischblutextrakte vor der Bestrahlung wurden nicht untersucht. Beiden Tieren wurden je $1^1/_2$ Stunden und acht Tage nach der Bestrahlung Blut zur Untersuchung entnommen (1a und 1b, 2a und 2b). Die Frischblutextrakte wurden an zwei Trendelenburgschen Präparaten untersucht, von denen das eine mit normalem Ringer (»Normalpräparat«), das andere mit Atropinringer (»Atropinpräparat«) durchströmt wurden. In jedem Versuche wurden 0,5 ccm Extrakt + 0,5 ccm Ringer in den zuführenden Schlauch injiziert.

Versuchsblut	Datum	Normalpräparat		Atropinpräparat	
		Anfangstropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Anfangstropfenzahl pro Minute	Verändert auf
1a	26. IV. 1921	44	16	38	44
1b	4. V. 1921	36	18	36	44
2a	27. IV. 1921	40	22	42	50
2b	4. V. 1921	32	14	38	44

Bei beiden Tieren waren nach der Röntgenbestrahlung am normalen Präparat stark wirksame verengernde, aber gleichzeitig am Atropinpräparat deutlich wirksame erweiternde Substanzen in den Frischblutextrakten nachweisbar, und zwar sowohl $1^1/_2$ Stunden als acht Tage nach der Strahlenwirkung.

C. Behandlung mit Caseosan.

Mit intravenösen Caseosaninjektionen wurden acht Kaninchen behandelt. Die Blutentnahmen wurden möglichst klein gewählt, um eine Aderlaßwirkung auszuschalten. Die Extrakte wurden durchweg an Normalpräparaten und Atropinpräparaten geprüft und zwar meist an zwei mal zwei Präparaten.

Kaninchen 1, 2300 g Gewicht.

a) Normalblutentnahme am 2. V. 1921, danach am 2., 3., 4. V. 1921 je 1 ccm Caseosan intravenös. b) Zweite Blutentnahme am 6. V. 1921

48 Stunden nach der letzten Caseosaninjektion. c) Dritte Blutentnahme am 12. V. 1921 (sechs Tage später).

Versuchsblut	Normalpräparat			Atropinpräparat		
	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge
1a	36	32	0,5	36	32	0,5
1b	38	14	0,5	40	44	0,5
	48	12	1,0	42	40	0,5
1c	32	16	0,5	44	40	0,5

Kaninchen 2, 2300 g Gewicht.

Behandlung wie bei 1.

Versuchsblut	Normalpräparat			Atropinpräparat		
	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge
2a	44	48	0,5	32	32	0,5
	32	32	0,5	32	32	0,5
2b	32	10	0,5	40	38	0,5
	48	16	0,5			
2c	36	20	0,5	—	—	—
	32	26	0,5			

Kaninchen 3, 2500 g Gewicht.

a) Normalblutentnahme am 9. V. 1921, nachher am 9., 10., 11. V. 1921 je 1 ccm Caseosan intravenös. b) Zweite Blutentnahme am 11. V. 1921 $2^1/_2$ Stunden nach der letzten Caseosaninjektion, c) dritte Blutentnahme am 13. V. 1921 etwa 50 Stunden nach der letzten Caseosaninjektion. Bei der dritten Blutentnahme getötet; Obduktion: starke Coccidiose des Peritoneum, Leber frei von Coccidien, aber sehr groß und leicht verfettet; ungewöhnlich große Nebennieren, starke Füllung aller Venen.

Versuchsblut	Normalpräparat			Atropinpräparat		
	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge
3a	38	42	0,5	64	68	0,5
3b	28	32	0,5	20	48	0,5
				24	32	0,5
3c	56	40	0,5	24	30	0,5
	40	12	1,0			

Kaninchen 4, 2050 g Gewicht.

Behandlung wie bei 3, am 14. V. 1921 getötet; Obduktion: 2—3 einzelne Coccidien, Leberverfettung.

Versuchsblut	Normalpräparat			Atropinpräparat		
	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge
4a	38	40	0,5	44	46	0,5
4b	32	24	0,5	16	24	0,5
4c	52	32	0,5	24	26	0,5
	50	16	1,0	40	36	0,5

Kaninchen 5, 4300 g Gewicht.

a) Normalblutentnahme am 21. V. 1921, am 23. V. 1921 1 ccm Caseosan intravenös, b) zweite Blutentnahme am 23. V. 1921, eine Stunde nach der Caseosaninjektion, c) dritte Blutentnahme am 25. V. 1921 48 Stunden nach der Caseosaninjektion. Danach am 25., 26., 27. V. 1921 je 1 ccm Caseosan intravenös, d) vierte Blutentnahme am 28. V. 1921 24 Stunden nach der letzten Caseosaninjektion.

Versuchsblut	Normalpräparat			Atropinpräparat		
	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge
5a	44	40	0,5	—	—	—
5b	28	38	0,5	28	40	0,5
5c	28	12	0,5	16	22	0,5
	28	8	1,0			
5d	36	24	0,5	—	—	—

Kaninchen 6, 2500 g Gewicht.

Behandlung wie bei 5.

Versuchsblut	Normalpräparat			Atropinpräparat		
	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge	Anfangs-tropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge
6a	48	44	0,5	—	—	—
6b	28	36	0,5	34	44	0,5
6c	28	18	0,5	16	20	0,5
	24	10	1,0			
6d	36	28	0,5	36	36	0,5
	34	24	1,0			

Kaninchen 7, 2500 g Gewicht.

Keine Normalblutentnahme, am 31. V. 1921 1 ccm Caseosan, a) erste Blutentnahme am 31. V. 1921 eine Stunde nach der Injektion, am 1. VI. 1921 zweite Injektion von 1 ccm Caseosan, b) zweite Blutentnahme am 3. VI. 1921 48 Stunden nach der letzten Caseosaninjektion.

Versuchsblut	Normalpräparat			Atropinpräparat		
	Anfangstropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge	Anfangstropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge
7a	32	32	0,5	42	52	0,5
7b	36	20	0,5	40	52	0,5

Kaninchen 8, 1950 g Gewicht.

Behandlung wie bei 7.

Versuchsblut	Normalpräparat			Atropinpräparat		
	Anfangstropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge	Anfangstropfenzahl pro Minute	Verändert auf	Menge
8a	32	32	0,5	46	56	0,5
8b	40	26	0,5	52	62	0,5

Ergebnis: In allen Fällen sind die Normalfrischblutextrakte an beiden Präparaten wirkungslos. Wenn wir die Versuche mit Caseosanbehandlung nach der Zeit ordnen, die von der letzten Caseosaneinspritzung bis zur Entnahme vergangen ist, so finden wir: in den Versuchen 5b und 6b, 7a und 8a, 3b und 4b, in denen die Blutentnahmen in den ersten Stunden nach der Injektion vorgenommen wurden (zu einer Zeit in der gewöhnlich eine leichte Fieberreaktion um etwa 1° beobachtet wurde), lassen sich am Normalpräparat keine verengernden Substanzen nachweisen, dagegen in den Versuchen 5b, 6b, 3b und 4b erweiternde Substanzen, die in den Versuchen 7a und 8a fehlen. In allen sechs Versuchen trat am Atropinpräparat eine starke Erweiterung auf. Die erste akute Folge jede Caseosaninjektion — ohne Rücksicht auf die Zahl der vorausgegangenen Injektionen — ist also die Entstehung rein erweiternder Substanzen im strömenden Blute.

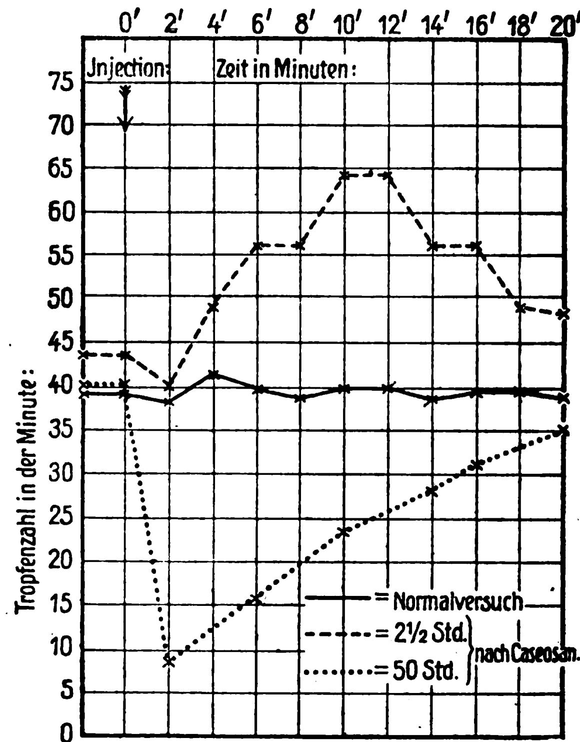
Wird dagegen die Blutentnahme später — etwa 48 Stunden nach der letzten Injektion — vorgenommen, so zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit von der Zahl der vorausgegangenen Caseosaneinspritzungen. Beträgt diese Zahl nur eins oder zwei, wie in den

Versuchen 5c, 6c, 7b und 8b, so findet sich am Normalpräparat zwar eine sichere Verengerung, aber am Atropinpräparat noch eine deutliche, wenn auch schwächere, Erweiterung. Hier liegt also der Fall vor, daß beide Arten von Wirkungen nebeneinander festgestellt werden konnten. Sind drei oder vier Injektionen vorausgegangen (Versuch 1b und 2b, 3c und 4c), so ist stets am Normalpräparat die Verengerung sehr deutlich bei völliger Wirkungslosigkeit am Atropinpräparat. (Nur in Versuch 3c ist noch eine schwache erweiternde Wirkung angedeutet.) Der Zeitpunkt von dem ab sich die verengernde Wirkung ausbildet, und die erweiternde verschwindet, ist nicht sicher bestimmt. In einem nicht mitgeteilten älteren Versuche, in dem noch der Vergleich mit dem Atropinpräparat fehlt, war sechs Stunden nach der letzten von drei Caseosaninjektionen am Normalpräparat die verengernde Wirkung schon vorhanden. In den Versuchen 5d und 6d, die 24 Stunden nach der vierten Injektion vorgenommen wurden, fehlt die erweiternde Komponente völlig, während die verengernde stark ist. Nach sechs Tagen (Versuche 1c und 2c) findet sich eine rein verengernde Wirkung.

Die erste Phase der Reaktion ist also gekennzeichnet durch das Auftreten rein erweiternder Substanzen im Blute, in der voll ausgebildeten zweiten Phase finden sich dagegen nur vasokonstriktorische Stoffe. Beim Übergang des ersten in das zweite Stadium findet sich ein Nebeneinander beider Wirkungen. Die Dauer dieser Übergangszeit wird abgekürzt, wenn eine größere Zahl von Injektionen vorausgegangen ist. Die folgende Kurve zeigt den Vergleich zwischen Normalversuch und den beiden Stadien der Caseosanwirkung. (Sie entspricht den Versuchen 3a und c am Normalpräparat und 3b am Atropinpräparat; der Übersichtlichkeit wegen sind die Versuche auf die gleiche Anfangstropfenzahl umgerechnet.)

Dieses zweiphasische Verhalten der Gefäßwirkungen darf wohl mit dem zweiphasischen Verlauf der Herdreaktion nach Proteinkörpereinspritzungen in Parallele gesetzt werden: das Stadium der Gefäßerweiterung entspricht der anfänglichen Hyperämie, das der Gefäßverengerung dem nachfolgenden Abklingen der entzündlichen Erscheinungen an den Gefäßen. Wenn wir das Vorhandensein vasokonstriktorischer Substanzen im Blute Gravider mit den als Folge der unspezifischen Reiztherapie auftretenden Stoffen identifizieren dürfen, so zeigen Versuche von Gans, in denen mit Organextrakten, die beim Normalen eine starke Herdreaktion auslösten, bei Graviden

keine Entzündung hervorzurufen war, daß der Ablauf intrakutaner Entzündungsreaktionen durch den Gehalt des Blutes an verengernden Stoffen deutlich beeinflußt wird.



Einige Untersuchungen am Menschen sollen nur kurz erwähnt werden, weil sie für die Methodik gewisse Richtlinien zu geben scheinen. Unter zwölf untersuchten Frischblutextrakten verschiedener Patienten wirkte einer (chronische Tuberkulose mit parakolitischem Abszeß) verengernd, ein anderer (Apoplexie) erweiternd. Von Interesse sind außerdem drei Versuche mit Caseosanbehandlung: bei einer normalen Versuchsperson (Dr. Struck) wirkte das vorher negative Blut nach vier intramuskulären Injektionen deutlich verengernd (die Tropfenzahl sank von 52 auf 40 in der Minute). Bei zwei Patienten mit Tibiafraktur zeigte die normale Blutuntersuchung eine ganz geringe Erweiterung; sie erhielten je 1 ccm Caseosan intravenös, nach einer Stunde (auf der Höhe der Fieberreaktion) wurde je eine zweite Blutprobe entnommen, die in beiden Fällen am normalen und Atropinpräparat eine starke Erweiterung ergab; bei einer dritten und vierten Untersuchung nach 24 Stunden bzw. sechs Tagen war immer noch eine leichte Erweiterung festzustellen. Wenn auch nach Analogie mit den Tierversuchen diese lange Dauer rein erweiternder Substanzen im Blute möglich ist, so muß doch andererseits damit gerechnet werden, daß vielleicht die Art der Blutentnahme die Ursache der stets gefundenen unsicheren Erweiterung sein kann. Wir sind bei Menschen auf die Blutentnahme aus der Vene durch eine Metallnadel angewiesen; wenn das

Blut dabei in der Kanüle oder an der Wand des Glasgefäßes auch nur Ansätze zur Gerinnung zeigt, so können dabei die gefäßerweiternden »Frühgifte« außerhalb des Körpers gebildet werden und gehen in den Extrakt über. Sie sind nach dem Eindampfen zur Trockne nach meinen Erfahrungen haltbar: in Ringer gelöst sind sie anscheinend ebenso unbeständig, wie wir es vom defibrinierten Blute wissen. Bei Untersuchung am Menschen erfüllen also die Frischblutextrakte ihren Zweck, die Verhältnisse des strömenden Blutes wiederzugeben, nur bei einwandfreiester Gewinnung des Blutes.

Ergebnisse.

1. Die physiologische Wirksamkeit des defibrinierten Blutes geht auf die alkoholischen Extrakte aus Serum und Blut über. Sie ist daher an das Auftreten extrahierbarer chemischer Substanzen im Blute geknüpft; die Zustandsänderung der Kolloide im Serum muß daher als wesentliche Ursache der physiologischen Wirkungen abgelehnt werden. Die Bildung der aktiven Substanzen bei der Gerinnung steht, wie eine frühere Arbeit erwiesen hat, mit dem dabei eintretenden Zerfall der Blutplättchen in Verbindung; wahrscheinlich liefern diese die Fermente für den Abbauprozeß, der zu der Giftentstehung führt, und das Serum in seinen Eiweißkörpern das Material.

2. Wenn so zu der Giftbildung im defibriniertem Blute der Zellzerfall den Anstoß gibt, so läßt sich an dem Beispiel des tätigen isolierten Froschherzen zeigen, daß Stoffe von gleicher Wirkung auch bei der Organfunktion entstehen können[1]).

3. Die Methode der Frischblutextraktherstellung gibt die Möglichkeit zu untersuchen, ob im lebenden Tiere solche hormonartigen Stoffe im Blute kreisen, deren Entstehungsmöglichkeit immer dann gegeben ist, wenn pathologische Zustände oder experimentelle bzw. therapeutische Einwirkungen zu einer Steigerung der dissimilatorischen Prozesse führen. Die üblichen Methoden der Blutgewinnung sind dagegen hierzu unbrauchbar.

4. Bei normalen unvorbehandelten Kaninchen und Menschen sind die Frischblutextrakte an den untersuchten Testobjekten wirkungslos, dagegen wirksam bei einzelnen Krankheiten.

5. Bei Kaninchen und Menschen veranlaßt die unspezifische Reiztherapie die Bildung der oben geschilderten hormonartigen Stoffe im strömenden Blute, deren Nachweis mit der Frischblutextraktmethode gelang.

---

1) So wird es verständlich, daß Weichardt von seinen »Kenotoxinen« einen Weg zur Proteinkörpertherapie gefunden hat. Wenn er das Bild, das die Injektion seiner Kenotoxine hervorruft, mit dem normalen Schlaf identifiziert, so können wir ihm dabei nicht folgen.

6. Für die vasokonstriktorische Wirkung der Serumstoffe wird gezeigt, daß ihr Angriffspunkt dem des Adrenalins ähnlich ist und daß sie nicht am Zellprotoplasma selbst angreift.

Literatur.

Aus Gründen der Raumersparnis mußte ich eine Besprechung der vorliegenden Literatur unterlassen und behalte sie mir für eine spätere Gelegenheit vor. Unter 1. sind Hinweise auf einige — namentlich nach der experimentellen Seite — wichtigere Arbeiten gegeben, soweit sie nicht im Text besonders besprochen werden.

1. D. Weichardt, M. m. W. 1918, Nr. 22; 1919, Nr. 11; 1920, Nr. 4; 1921, Nr. 2 und 12. Schittenhelm, Ber. d. Kongr. f. inn. Med.; 1913, S. 55. H. Pfeiffer, Wiener klin. W. 1905, Nr. 13 und 24; Das Problem des Verbrühungstodes 1913 (Jena, Fischer). H. Pfeiffer und Bayer, Z. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 14, Schlußbemerkungen S. 214. Heyde und Vogt, Ebenda 1913, Bd. I, S. 59. Vogt, Inaug.-Diss. Marburg 1912. Dold, D. m. W. 1911, Nr. 36. — 2. Bier, M. m. W. 1921, Nr. 6. — 3. Sachs, Ther. Halbmhfte. 1920, S. 373 und 405. — 4. Widal, Abzami und Brissand, Presse méd. 1920, Bd. 28, S. 181. — Abderhalden, Pfl. Arch. 1920, Bd. 185, S. 322. — H. Freund, Mediz. Klin. 1920, Nr. 17; Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 266 und Bd. 88, S. 39. — 7. Watanabe und Odaira, Tohoku Journ. of exp. Med. 1920, Bd. I, S. 106. — 8. Hemdovsky und Pick, Dieses Archiv 1912, Bd. 71, S. 62. — 9. H. Freund, a. a. O. — 10. Kirste, Dieses Archiv 1921, Bd. 89, S. 106. — 11. Zondek, Ebenda 1920, Bd. 87, S. 342. — 12. Gruber und Futaki, M. m. W. 1907, S. 249. — 13. Clark, Journ. of Phys. 1913, Bd. 47, S. 66. — 14. Loewi, Pflügers Arch. 1918, Bd. 170, S. 677. — 15. Freund und Gottlieb, M. m. W. 1921, Nr. 13, S. 383. — 16. H. Wieland, Dieses Arch. 1921, Bd. 89, S. 46. — 17. H. Freund, a. a. O. — 18. P. Trendelenburg, Dieses Arch. 1916, Bd. 79, S. 154. — 19. Dale und Richards, Dale und Laidlaw, Journ. of Phys. 1918/19, Bd. 52, S. 110 und 355. — 20. F. Hildebrandt, Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 225. — 21. Schiff und Bálint, Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1921, Bd. 94, S. 1.

Ferner nach Abschluß der Arbeit:

Kok, »Über den Einfluß eines Entzündungsherdes auf das Blut«, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 14, S. 220. — W. Müller (Marburg, Chir. Klinik), »Über den Einfluß des Zellzerfalls nach Röntgenbestrahlung auf Blutserum und Plasma«, Tagung der mittelrhein. Chirurgenvereinigung Heidelberg 1921, 30. Juli.

XIV.

Aus der medizinischen Universitätsklinik Köln.
(Direktor: Prof. Dr. Moritz.)

Die Wirkung intraarterieller Adrenalininjektion auf den arteriellen und venösen Blutdruck beim Menschen.

Von
Privatdozent Dr. Fr. Otto Heß,
Oberarzt.

(Mit 5 Kurven.)

Bei vergleichenden Untersuchungen über die Adrenalinwirkung auf den arteriellen und venösen Blutdruck beim Menschen wurde das Suprarenin (S. hydrochloricum synthet. Höchst 1:1000) nicht nur subkutan und intravenös, sondern auch intraarteriell injiziert; letzteres auch in der Hoffnung, vielleicht auf diese Weise therapeutisch brauchbare Reaktionen zu erzielen.

Es zeigte sich nun nach der Injektion von Suprarenin in die Art. radialis oder cubitalis[1]) fast regelmäßig eine andere Wirkung auf den Blutdruck als bei subkutaner und besonders intravenöser Injektion der gleichen Dosis; die arterielle und venöse Blutdrucksteigerung war eine wesentlich geringere oder blieb bei kleinen Mengen völlig aus.

Die folgenden Kurven werden diese verschiedene Wirkung am besten veranschaulichen[2]).

Gleiche und ähnliche Resultate, wie sie in den nachstehenden Kurven dargestellt sind, wurden auch sonst noch erhalten.

Um ganz sicher zu sein, daß die Injektion auch wirklich intraarteriell erfolgt war, ließ ich nach der Injektion nochmals arterielles Blut in die Spritze einströmen; in einzelnen geeigneten Fällen wurde auch einige Tage

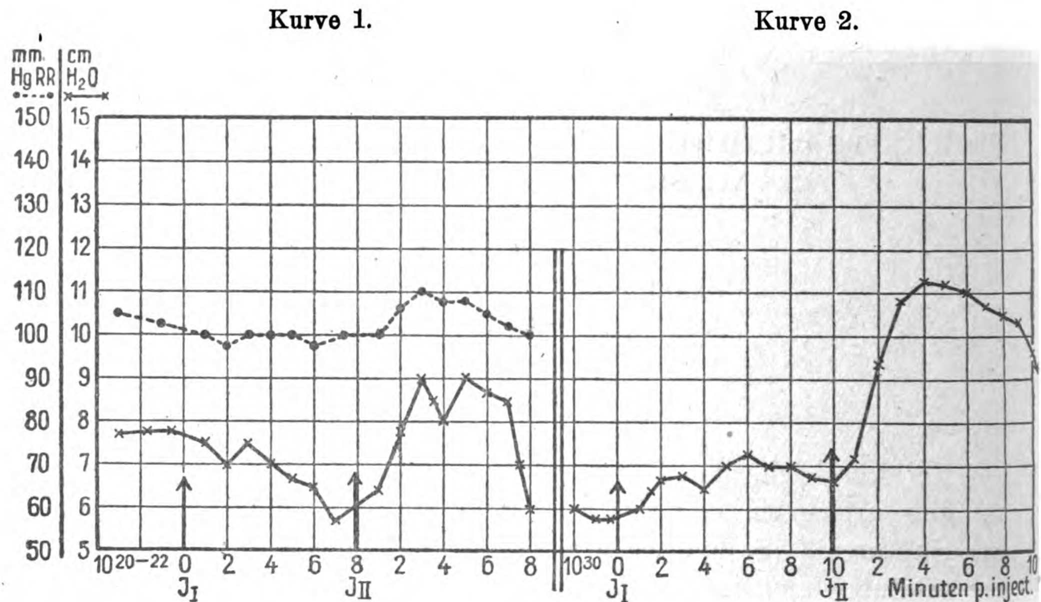
---

1) Technik s. Fr. O. Heß, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 137, Hft. 3/4.

2) Für die Hilfe bei den Druckmessungen bin ich den Herren Kollegen Otten, Dr. Sonnenschein und Dr. Cremer zu Dank verpflichtet.

nach der intraarteriellen Injektion die gleiche Menge Suprarenin an der gleichen Stelle periarteriell gespritzt; es erfolgte dann stets eine der subkutanen Injektion gleiche Reaktion, die zuvor gefehlt hatte oder wesentlich geringer war.

Die subjektiven Empfindungen der Patienten waren nach der intraarteriellen Injektion andere als bei den sonst üblichen. So fehlte

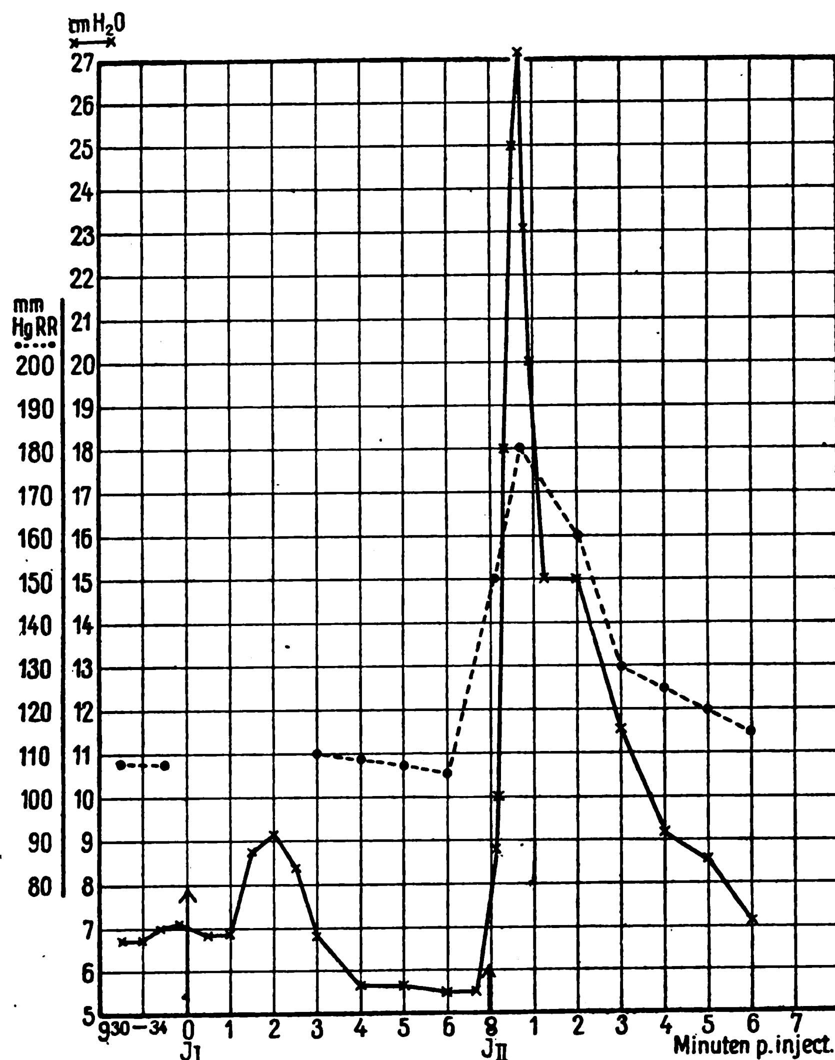


Kurve 1. Protokoll Nr. V, 42. G., 47 Jahre alt. Aortenstenose (Lues). Bei J_I ist 0,2 ccm Suprarenin (1:1000) in die linke Art. radialis injiziert. Bei J_{II} die gleiche Dosis subkutan (Brust). ×—× = venöser Druck (Moritz-v. Tabora) cm Wasser. •- - -• = arterieller Druck R. R. mm Hg.
Kurve 2. Protokoll Nr. V, 43. Der gleiche Patient wie Kurve 1, 2 Tage später. Bei J_I ist 0,4 ccm Suprarenin (1:1000) in die linke Art. cubitalis injiziert. Bei J_{II} die gleiche Dosis subkutan (Brust). ×—× = venöser Druck.

zumeist die bekannte Allgemeinreaktion (Erblassen, Kopfdruck, Atemnot, Urindrang usw.) oder sie war nur angedeutet. Dagegen gaben die Patienten kurz nach der Injektion fast übereinstimmend ein Kältegefühl und Kribbeln »als ob die Hand elektrisiert würde«, Taubsein oder völlige Gefühllosigkeit der Hand an, in deren zuführende Arterie das Suprarenin gegeben war. Einmal sah ich etwa 1—2 Stunden nach Injektion in die rechte art. Radialis eine beträchtliche schmerzhafte ödematöse Schwellung besonders des Daumenballens der rechten Hand, die noch etwa 1 Stunde anhielt.

Sofort nach der Adrenalininjektion wurde der Puls unterhalb der Injektionsstelle meist auffallend klein oder war für wenige Minuten

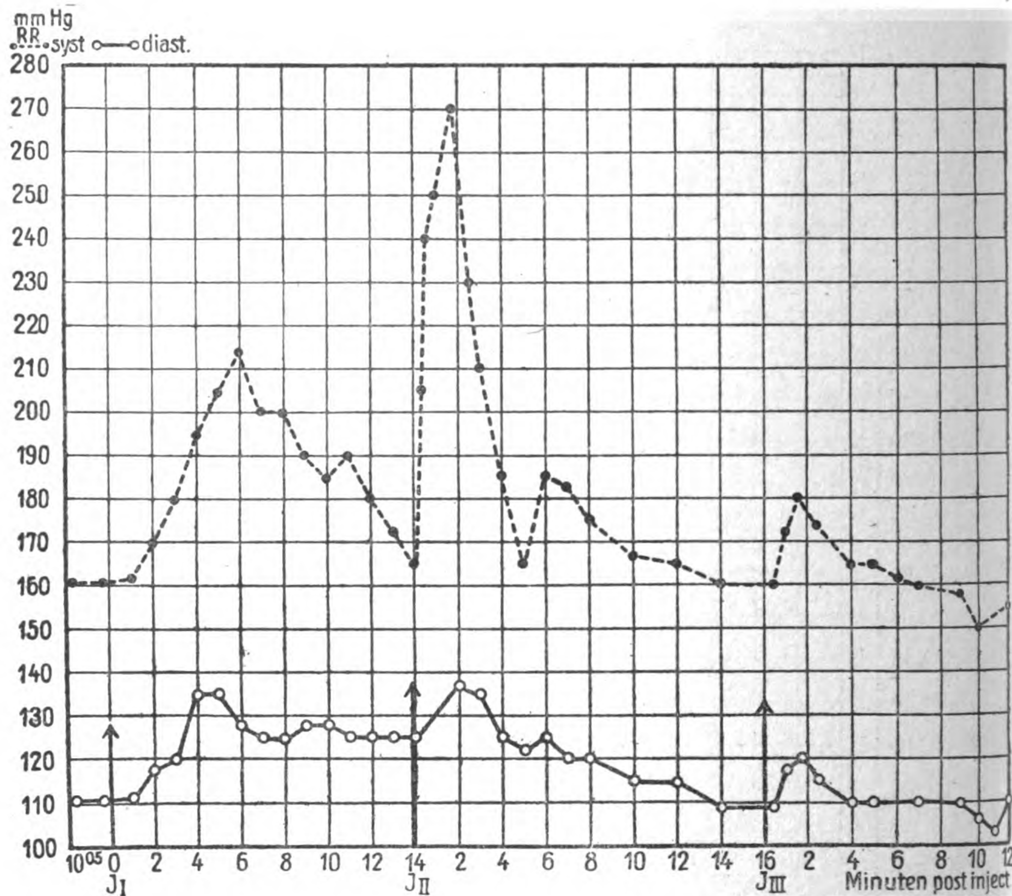
überhaupt nicht zu fühlen; so konnte bei Fall E. (Kurve 3) der Blutdruck an der Radialis bis 3 Minuten nach der Injektion nicht exakt bestimmt werden. (Sonst wurde der Druck — falls an der Radialis nicht möglich — oberhalb der Injektionsstelle gemessen.)



Kurve 3. Protokoll Nr. A, 5. E. Karl, 46 Jahre alt. Ohne Organbefund. Bei J_I ist 0,3 ccm Suprarenin (1 : 1000) in die linke Art. cubitalis injiziert und zwar innerhalb 30 Sekunden in kurzen Pausen je 0,1 ccm. Bei J_{II} wurden 0,2 ccm Suprarenin (1 : 1000) in die linke Ven. med. innerhalb von 20 Sekunden injiziert. ×——× = venöser Druck. ●- - -● = arterieller Druck.

Ein Beweis für die fehlende oder geringe Allgemeinreaktion nach intraarterieller Adrenalininjektion läßt sich auch am Blutbild erbringen.

Während wir sonst nach Adrenalininjektion die typischen Veränderungen an der Leukozytenkurve[1]) verfolgen können, waren diese nach intraarterieller Adrenalingabe gleicher Dosis nicht deutlich, in einem Fall ganz fehlend.



Kurve 4. Protokoll Nr. A, 8. Ald. Paul, 52 Jahre alt. Chronische Nephritis, Lues; urämisch, moribund. Bei J_I wurde 1,2 ccm Suprarenin (1:1000) in die linke Art. cubitalis injiziert und zwar innerhalb 60 Sekunden in kurzen Pausen je 0,2 ccm. Bei J_{II} wurde 0,4 ccm Suprarenin (1:1000) in die rechte Ven. mediana und bei J_{III} 0,5 ccm Suprarenin (1:1000) in die linke Art. cubitalis injiziert. •- - -• = arterieller systolischer Druck. ○—○ = arterieller diastolischer Druck.

Tritt nach Adrenalininjektion in eine Arterie Blutdrucksteigerung ein, so ist der Anstieg (und meist auch der Abfall) flacher als bei intravenöser.

1) Eine zusammenfassende Darstellung darüber erscheint demnächst.

Die Dosis, die überhaupt keine Blutdrucksteigerung mehr macht, ist bei den einzelnen Patienten nicht gleich; ebensowenig hat die gleiche Dosis stets die gleiche pressorische Wirkung zur Folge. Aber so viel kann man wohl sagen, daß die Blutdrucksteigerung um so geringer ist, je kleiner die Dosis, daß sie völlig negativ sein kann bei Dosen, die intravenös gegeben noch stürmische Erscheinungen hervorrufen.

Wir konnten auch wieder feststellen, daß gerade für Untersuchungen mit oft so geringen Ausschlägen am Blutdruck die venöse blutige Druckmessung nach Moritz-v. Tabora eine ganz besonders geeignete exakte Methode darstellt, wie dies u. a. auch Rosenow betont hat. Es versteht sich von selbst, daß alle die venösen Druckwerte beeinflussenden Momente ausgeschaltet oder in Rechnung gesetzt werden müssen[1]; so ergab z. B. schon die psychische Erregung bei Annäherung der Punktionsnadel deutliche Ausschläge.

Derartige Befunde, wie ich sie nach intraarterieller Adrenalininjektion beschrieben habe, sind meines Wissens beim Menschen noch nicht erhoben, während wir ähnliche Beobachtungen bei Tieren (Carnot und Josserand, Elliot, Falta und Priestley) gefunden haben[2]; sie stimmen jedoch untereinander nicht ganz überein. Wenn sie trotzdem an eine gleiche Adrenalinwirkung auch beim Menschen denken lassen, so wissen wir doch andererseits, wie verschieden oft die Reaktion auf Adrenalin — gerade inbezug auf den Ort der Injektion — bei Mensch und Tier ist, so daß es gerechtfertigt und nötig erscheint, sich über das Adrenalin und seine Wirkungen in geeigneten Fällen am Menschen selbst weitere Kenntnisse zu verschaffen.

So weichen auch meine Befunde von einzelnen am Tier insofern ab, als dort z. B. öfter auch sehr große intraarterielle Adrenalingaben (2 ccm Suprarenin 1 : 1000 in die Art. fem. beim Hund) keinerlei pressorischen Einfluß ausübten. Etwas derartiges wurde beim Menschen bisher nie beobachtet; nur bei ganz kleinen Dosen fehlte ja jede Reaktion auf den Blutdruck.

Ein Einwand, daß die von uns beobachtete geringere Wirkung nach intraarterieller Injektion vielleicht nur dadurch vorgetäuscht wird, daß die folgende weit stärkere Reaktion nach intravenöser oder subkutaner Injektion infolge Summation oder besserer Ansprechbarkeit der Gefäße nach einer schon vorhergegangenen Adrenalininjektion

1) Vgl. dazu besonders Moritz und v. Tabora, Schott.

2) In diesem Zusammenhang sei nur an jene Arbeiten erinnert, die an verschiedenen Organen (Gehirn, Niere, Lunge, Darm usw.) die Adrenalinwirkung auf die betreffenden Gefäße studierten (Lit. b. Biedl).

(wie man dies bisweilen am Froschpräparat beobachten kann) entsteht, wird durch andere Versuchsanordnung entkräftet; zudem gelingt es, durch ganz kleine Dosen (unter 0,1 mg), die wir mit der Chinosollösung bei der Venendruckmessung — ohne daß Patient es vorher merkte — zuführten, immer wieder und beliebig oft eine fast völlig gleiche Drucksteigerung zu erzielen.

Wie muß man sich nun die geringere Adrenalinwirkung nach intraarterieller Injektion erklären?

Daß es kurz nach einer Adrenalininjektion zu Änderung der Strömung und Blutverteilung im Kapillargebiet der Hand kommt, konnte ich kürzlich (a. a. O.) zeigen.

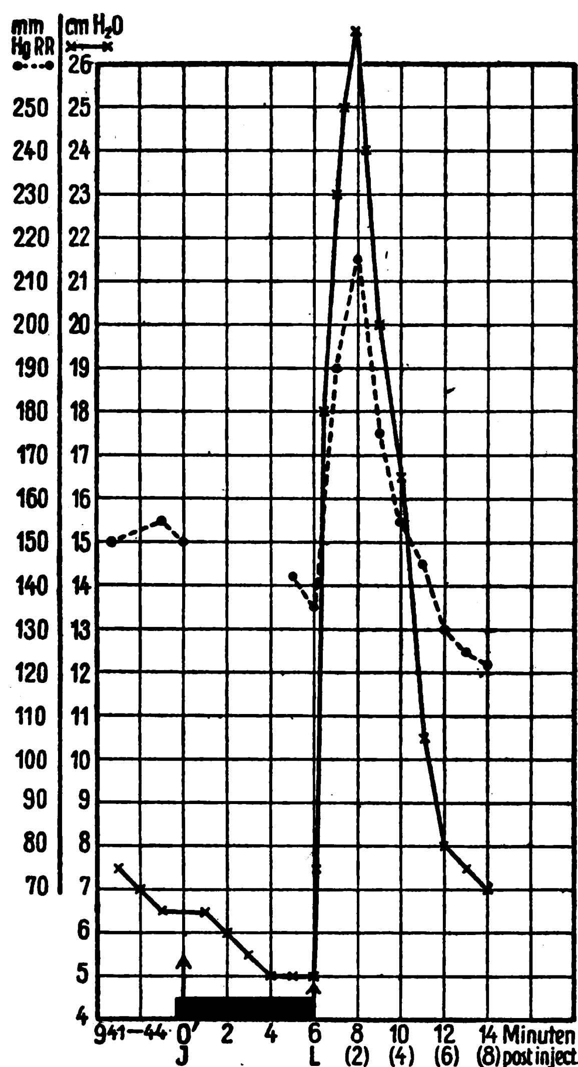
Neben dem oben erwähnten Unfühlbarwerden des Radialpulses zeigt auch eine einfache Beobachtung an der Vene, wie die Blutversorgung gestört ist: führt man in die Ven. med. eine Aderlaßkanüle ein und injiziert dann in die gleichnamige Art. radialis oder cubitalis Adrenalin, so wird sofort der Abfluß des Blutes aus der Venenkanüle geringer, er sistiert aber nicht ganz.

Dies Letztere spricht gegen die Annahme, daß das intraarteriell gegebene Suprarenin einfach infolge intensivster Gefäßkontraktion gar nicht in den Kreislauf gelangen kann; allerdings könnte die Abgabe in den allgemeinen Kreislauf so verringert sein, daß die Konzentration derart niedrig wird, daß es eben nur zu ganz geringen oder gar keinen Ausschlägen mehr kommt.

Daß das Adrenalin in der Arterie abgebaut wird, ehe es überhaupt zum Kapillarsystem kommt, ist nicht anzunehmen; denn wenn schon Durchleiten von Sauerstoff oder Luft im Reagenzglasversuch Adrenalin unwirksam macht, so ist dazu doch eine immerhin beträchtliche Zeit erforderlich. Und daß ein Abbau im alkalischen Blut an sich nicht oder wenigstens nicht in der hier in Frage kommenden Zeit stattfindet, läßt sich sehr schön zeigen: injiziert man nach Abschnüren jeder Blutzufuhr am Oberarm in eine vorher gestaute Vene eine geringe Menge (etwa 0,3 mg) Suprarenin und läßt die Umschnürung noch eine bestimmte Zeit geschlossen, so zeigt sich keine Reaktion; öffnet man dann nach 3 oder 6 Minuten, so entfaltet jetzt das Suprarenin sofort seine gesamte intensive Wirkung, wie dies in Kurve 5 dargestellt ist.

Es deutet vieles darauf hin, daß das injizierte Adrenalin im Kapillargebiet (und zwar in den einzelnen Organen verschieden stark) abgebaut wird; ob dabei eine bestimmte Fermentwirkung (Literatur bei Biedl) oder eine Resorption in das umgebende Gewebe die Hauptrolle spielt, scheint mir noch nicht entschieden.

Untersuchungen am Tier (Elliot, Falta und Priestley, Falta und Flemming, P. Trendelenburg) haben gezeigt, daß nach Adrenalininjektion die Konzentration des arteriellen Blutes höher als



Kurve 5. Protokoll Nr. A, 10. P. Josef, 57 Jahre alt. Asthma bronch., Mitralinsuffizienz. ▬ = Abschnüren des linken Oberarms (nach vorheriger geringer Venenstauung) mit der Blutdruckmanschette durch einen Druck von 200 mm Hg R. R. *J* = Injektion von 0,3 ccm Suprarenin (1:1000) in die linke Ven. mediana. *L* = Lösen der Umschnürung durch Öffnen des Quetschhahnes am R. R. ×—× = Venendruck. •---• = arterieller Druck. (Der geringe venöse Druckabfall während der Abschnürung des linken Armes zeigte sich auch, ohne daß Adrenalin injiziert war (vgl. auch v. Tabora); es sei hierzu bemerkt, daß zwischen den sonstigen arteriellen Blutdruckmessungen die Luft jedesmal möglichst vollständig aus der Manschette entfernt wurde.)

die des venösen ist; die Autoren nehmen an, daß das Adrenalin dort, wo es wirkt, auch zerstört wird.

Ich konnte bisher nur einmal an einem sehr empfindlichen Froschpräparat (nach Läwen-Trendelenburg) nachweisen, daß nach intraarterieller Injektion von 0,2 mg Suprarenin im Venen-Zitrat-Blut des gleichen Armes keine pressorisch wirkenden Stoffe nachweisbar waren; desgleichen fehlten sie im Venen-Zitrat-Blut nach intravenöser Injektion (0,5 mg) am anderen Arm; dagegen ergab das arterielle Zitratblut zur gleichen Zeit (Blutdruckhöhe) eine geringe Vasokonstriktion, die vorher nicht nachweisbar war[1]).

Ich möchte diese Ergebnisse vorderhand noch nicht als Beweis für einen Abbau im Kapillargebiet ansehen; denn es ist möglich, daß die Adrenalinkonzentration so gering ist (siehe oben), daß es nicht mehr nachweisbar war.

Wenn wir wohl sicher auch mit einem Abbau des Suprarenins im Kapillargebiet rechnen müssen, so scheint mir doch so viel sicher, daß eine völlige Zerstörung (vorläufig gemessen an der Blutdruckwirkung) nur bei kleinen Dosen stattfindet, während sonst doch noch geringe Mengen auf irgendeinem Weg (Blut? Lymphbahnen?) in den allgemeinen Kreislauf gelangen. Dies ließ sich außer durch die — wenn auch oft nur geringe — Blutdrucksteigerung sehr schön an einem Fall von Asthma bronchiale erkennen, bei dem trotz fehlender Blutdrucksteigerung 3 Minuten nach der intraarteriellen Adrenalininjektion die krampflösende Wirkung deutlich zutage trat.

Protokoll Nr. V, 47.

P. Heinrich, 30 Jahre alt, im Asthmaanfall.

Zeit	Venendruck cm H_2O Moritz	Arteriendruck mm Hg R. R.	Bemerkungen
6h 26′	13,7	115	Schwerer Anfall mit keuchender Atmung, Messung erschwert
6h 27′	14,1	115	—
6h 28′	14,9	—	—
6h 30′	15,0	116	Vorbereitung zur Arterienpunktion
6h 31′	15,5	—	Injektion von 0,4 ccm Suprarenin
6h 32′	12,5	—	(1:1000) in die linke Art. radialis
6h 33′	14,4	118	—
6h 34′	11,4	115	Subjektive und objektive Erleichterung,
6h 35′	11,2	110	Atmung freier, fängt an auszuhusten.
6h 36′	10,5	112	—
6h 37′	13,5	112	—

1) Hierüber sollen ausführliche Mitteilungen erst nach Abschluß der Untersuchungen am arteriellen Blut des Menschen erfolgen.

Dieser Befund zeigt auch, wie geringe Mengen Adrenalin bisweilen genügen, den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen.

Auf Grund der Annahme vom Abbau des Adrenalins im Kapillargebiet wurde u. a. von Falta und Priestley, Falta und Flemming und neuerdings von P. Trendelenburg die Forderung aufgestellt, zum Adrenalinnachweis beim Menschen arterielles Blut zu verwenden; allerdings wurde gleichzeitig wiederholt die Unmöglichkeit betont, strömendes menschliches arterielles Blut zu bekommen. Daß dies jedoch mittels der von Hürter zuerst beschriebenen einfachen und unschädlichen Punktion der Art. radialis oder cubitalis leicht möglich ist, habe ich kürzlich gezeigt (a. a. O).

Die Bedeutung meiner Befunde bei intraarterieller Suprarenininjektion scheint im wesentlichen darin zu liegen, daß sie die Forderung, arterielles Blut zum Adrenalinnachweis zu verwenden, auch für den Menschen als richtig erweisen, und die Notwendigkeit dartun, die Untersuchungen auf Adrenalingehalt des menschlichen Blutes erneut in Angriff zu nehmen. Ich habe auf Grund meiner ersten schon (a. a. O.) kurz erwähnten diesbezüglichen Beobachtungen sofort mit den entsprechenden Untersuchungen am Läwen-Trendelenburgschen Präparat begonnen; allein die großen Schwierigkeiten des biologischen Nachweises, vor allem die noch zu geringe Adrenalinempfindlichkeit des Präparates erklären es, daß es nur schwer gelingt, eine Reihe einwandfreier Resultate zu erhalten.

Literatur.

Biedl, Innere Sekretion 1913. — Borberg, Skand. Archiv f. Phys. Bd. 27. — Carnot et Josserand, Comp. rend. soc. biol. Vol. LIV. — Embden und v. Fürth, Hofmeisters Beitr. Bd. 4. — Elliot, Journal of Physiol. Bd. 32. — Falta und Flemming, M. m. W. 1911, S. 2649. — Falta und Priestley, Berl. kl. W. 1911, S. 2102. — Heß, Fr. O., Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 137. — Läwen, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 51. — Moritz, M. m. W. 1911, Nr. 8; Kongr. f. inn. Med. 1900; Handbuch d. allg. Path. Krehl-Marchand Bd. II, 2. — Moritz und v. Tabora, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 98. — Rosenow, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. X. — Siegel, Pflüg. Arch. Bd. 138. — Schott, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 108. — v. Tabora, M. m. W. 1910, S. 1265. — Trendelenburg, P., Zentralbl. f. Herz- und Gefäßkrankh., Jahrg 13; vgl. da auch die anderen Arbeiten von Trendelenburg.

XV.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. Minkowski.)

Die galvanische Erregbarkeit des menschlichen Skelettmuskels nach intravenöser Zufuhr hochkonzentrierter Calciumlösungen.

Von
Dr. Martin Nothmann,
Vol.-Assistent der Klinik.

Die direkte und indirekte galvanische Erregbarkeit des menschlichen Skelettmuskels wird, wie E. Frank und ich[1]) in einer gemeinsamen Arbeit nachgewiesen haben, durch das parasympathicomimetische Physostigmin außerordentlich gesteigert. Wir[2]) haben den Sitz der galvanischen Übererregbarkeit in das Sarkoplasma verlegt und uns die Erscheinung so zu erklären versucht, daß die Erregbarkeitssteigerung durch eine Lockerung der Calciumbindung in der Plasmaflüssigkeit und seine Verdrängung aus den Plasmakolloiden hervorgerufen wird. In dieser Annahme wurden wir durch Versuche von Mac Callum[3]) unterstützt, der gezeigt hat, daß die Durchströmung einer Hundeextremität mit oxalisiertem Blut ein rapides Ansteigen der elektrischen Erregbarkeit bis zum tetanischen Niveau bewirkt.

Es lag nun der Gedanke nahe, zu untersuchen, ob auch umgekehrt eine Überschwemmung des Körpers mit Calcium eine Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit bewirkt, ob also tatsächlich die galvanische Erregbarkeit abhängig ist von dem Calciumgehalt der Gewebsflüssigkeit. Im Tierexperiment haben Noel Paton und Findlay[4]) die Symptome der Guanidinvergiftung, vor allem auch

1) Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin 1921, Bd. 24.
2) Ebenda 1921, Bd. 24.
3) Grenzgebiete 1913, Bd. 25.
4) Quarterly Journal of experimental Physiology 1916, Bd. 10.

die galvanische Übererregbarkeit durch Calcium paralysiert. Nur von wenigen Autoren bestritten ist die Tatsache, daß die dauernde Darreichung von Calcium bei spasmophilen Kindern neben der allgemeinen Beruhigung auch zum Verschwinden des Erbschen Phänomens führen kann. Es läßt sich aber tatsächlich zeigen, daß auch beim gesunden Menschen mit normaler galvanischer Erregbarkeit die Überschwemmung des Körpers mit Calcium sofort eine Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit herbeiführt, ebenso prompt, wie wir es für Scopolamin bereits nachgewiesen haben.

Um diese Wirkung zeigen zu können, bin ich zunächst dem Beispiel Roses[1]) und Vollbrachts[2]) gefolgt und habe 10 ccm Afenil (10 % $CaCl_2$ Harnstofflösung) intravenös injiziert; bald bin ich aber weit über die von ihm verwandten Quantitäten hinausgegangen und verabreichte 25 ccm einer 10 %igen $CaCl_2$-Lösung. Ich injizierte diese Menge gesunden Menschen mit normaler oder wenig gesteigerter Erregbarkeit in die Vena cubitalis.

In meiner Versuchsanordnung behielt ich die auch schon in früheren Arbeiten gewählte Methode bei. Zur Untersuchung benutzte ich den Nervus ulnaris. Als Reizelektrode diente die Stintzingsche Normalelektrode von 3 qcm Fläche. Den elektrischen Schwellenwert bestimmte ich, indem ich von einer mäßig lebhaften Zuckung langsam bis zur Grenze herabstieg. Die Prüfung wurde mehrfach wiederholt und ergab stets fast konstante Werte. Auf diese Weise stellte ich die normalen elektrischen Grenzwerte fest. Dann injizierte ich die Calciumlösung und untersuchte spätestens 15 Minuten nach der Injektion die Erregbarkeitsschwellenwerte zum ersten Male wieder. Die elektrische Kurve wurde so lange verfolgt, wie es bei dem mir zur Verfügung stehenden, vorwiegend poliklinischen Material möglich war.

Über das Ergebnis der Versuche mögen folgende Protokolle unterrichten:

1. Herr A. M.

$9^h\ 30'$	$9^h\ 40'$	$10^h\ 00'$
K. S. Z. 1,0	10 ccm Afenil	1,2
A. S. Z. 1,2		1,5
A. Oe. Z. 3,2		3,6
K. S. Te. 5,0—6,0		6,0
K. Oe. Z. —		—

1) Berl. klin. Woch. 1917, Bd. 43.
2) Mon. f. Ohrenheilkunde 1919, Bd. 5.

2. Frau Gl.

11h 25′	11h 35′	11h 50′
K. S. Z. 0,8	25 ccm $CaCl_2$ (10%ig)	1,6
A. S. Z. 2,8		4,5
A. Oe. Z. 3,2—3,6		6,0—7,0
K. S. Te. 3,2		5,0—6,0

3. Fräulein B.

10h 40′	10h 50′	11h 10′	11h 25′
K. S. Z. 0,8	25 ccm $CaCl_2$ (10%ig)	1,0	1,2
A. S. Z. 1,2		2,0	1,8
A. Oe. Z. 2,0		5,0	2,4
K. S. Te. 6,0		8,0	7,0—8,0
K. Oe. Z. —		—	—

4. Herr B.

8h 40′	8h 45′	9h 10′
K. S. Z. 1,4	25 ccm $CaCl_2$ (10%ig)	1,4
A. S. Z. 3,0		3,2
A. Oe. Z. 1,8		4,2
K. S. Te. 2,6		3,6
K. Oe. Z. —		—

5. Fräulein G.

11h 58′	12h 03′	12h 10′	12h 15′	12h 25′	12h 35′	1h 15′
K. S. Z. 0,7	25 ccm $CaCl_2$ (10%ig)	0,9	1,0	1,2	0,9	0,8
A. S. Z. 0,8		1,0	1,0	1,2	1,0	0,9
A. Oe. Z. 2,2		3,2	3,4	3,4	3,4	3,2
K. S. Te. 3,0		3,6	3,6	4,0	3,4	3,6
K. Oe. Z. —		—	—	—	—	—

6. Fräulein Ho.

6h 20′	6h 25′	6h 40′	6h 50′
K. S. Z. 0,8	25 ccm $CaCl_2$ (10%ig)	1,4	1,2
A. S. Z. 1,2		1,8	1,6
A. Oe. Z. 2,0		4,2	4,2
K. S. Te. 2,4		3,6	3,6
K. Oe. Z. —		—	—

7. Frau M.

10^h 15′	10^h 20′	10^h 30′	10^h 40′
K. S. Z. 0,6	25 ccm $CaCl_2$ (10%ig)	1,8	1,6
A. S. Z. 1,6		2,2	1,6
A. Oe. Z. 2,4		4,4	4,0
K. S. Te. 4,4		6,0	5,0
K. Oe. Z. —		—	—

8. Frau S.

10^h 30′	10^h 35′	10^h 45′	10^h 55′
K. S. Z. 0,8	25 ccm $CaCl_2$ (10%ig)	0,9	1,4
A. S. Z. 1,2		2,0	2,2
A. Oe. Z. 1,4		4,8	5,0
K. S. Te. 2,8		4,5	4,8
K. Oe. Z. —		—	—

9. Herr Sch.

11^h 40′	11^h 50′	12^h 05′	12^h 20′	12^h 30′	6^h 00′
K. S. Z. 1,0	25 ccm $CaCl_2$ (10%ig)	1,6	2,2	2,0	1,8
A. S. Z. 1,8		3,0	3,2	2,8	2,8
A. Oe. Z. 3,2		6,0—7,0	7,0	9,0	4,8
K. S. Te. 3,4		7,0	6,0—7,0	7,0	3,8
K. Oe. Z. —		—	—	—	—

10. Herr R.

5^h 50′	5^h 55′	6^h 10′	6^h 25′	9^h 00′
K. S. Z. 0,9	25 ccm $CaCl_2$ (10%ig)	2,0	1,6	1,6
A. S. Z. 1,2		2,2	2,2	2,0
A. Oe. Z. 4,0		5,0—6,0	4,4	4,4
K. S. Te. 4,0		7,0	6,0	6,0
K. Oe. Z. —		—	—	—

In einer ersten kleinen Reihe von Versuchen bin ich über die Injektion von 1 g Calcium nicht hinausgegangen. In dem Beispiel, das ich aus dieser Gruppe von Experimenten bringe (Nr. 1), zeigen die Werte zwar bereits eine gewisse Tendenz zu steigen, aber in nur sehr wenig ausgeprägtem Maße. Erst nach Verabreichung großer Calciummengen — $2^1/_2$ g — gelang es mir, eine stärkere Reaktion zu erzielen.

Hier möchte ich dem Einwand begegnen: es könne die Herabsetzung der Erregbarkeit auf einer Shokwirkung des Calciums

beruhen. Bei langsamer Injektion sind die Nebenerscheinungen meistens sehr gering. Die eigenartigen Sensationen, die beschrieben worden sind, vor allem das Hitze- und Trockenheitsgefühl im Munde hören auf, bald nachdem die Nadel aus der Vene entfernt ist.

Die Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit umfaßt nicht ganz gleichmäßig alle Glieder der Zuckungsformel. Am geringsten ausgeprägt ist sie bei der K. S. Z., deutlicher tritt sie bei der A. S. Z. hervor. Hingegen ist beim K. S. Te. die Veränderung der Erregbarkeit schon sehr ausgesprochen. Am stärksten betroffen wird die A. Oe. Z. Hier mußten zur Auslösung der Minimalzuckungen oft Ströme gewählt werden, die 2—3 mal so stark wie die Normalwerte waren. Selbst im Versuchsprotokoll 5, in dem die Reaktion überhaupt nicht besonders groß war, erscheint die A. Oe. Z. am stärksten und längsten beeinflußt. Diese Tatsache ist besonders bemerkenswert im Hinblick darauf, daß auch Mac Callum bei seinen Untersuchungen der gesteigerten elektrischen Erregbarkeit nach Calciumentziehung besonders die Öffnungszuckungen verändert gefunden hatte. Und auch bei der Tetanie und den Guanidintoxikosen (Noel Paton, Frank, Stern und Nothmann), die nach unserer Ansicht mit der Verdrängung des Calciums aus den Plasmakolloiden einhergeht, ist auffallend, daß sich die Änderung der elektrischen Erregbarkeit besonders an den Öffnungszuckungen abspielt.

In dem Protokoll Nr. 4, in dem bei meinen Untersuchungen die A. Oe. Z. normalerweise kleiner als die A. S. Z. war, sinkt — genau umgekehrt wie bei der Dimethylguanidintoxikose — nach Injektion des Calcium die Öffnungszuckung unter die Schließungszuckung ab.

Das Absinken der Erregbarkeit tritt sehr bald nach der Injektion ein. Nach 15—20 Minuten ist die Erscheinung am stärksten ausgeprägt, die Ausgangswerte werden offenbar mitunter sehr langsam erreicht.

Im Falle 5 entsprechen die Werte nach $1^1/_4$ Stunden noch nicht den Normalwerten; in den Fällen 9 und 10, die ich durch mehrere Stunden hindurch beobachten konnte, ist das ursprüngliche Niveau auch nach 4—6 Stunden noch nicht wieder erreicht.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die Injektion hochkonzentrierter Calciumlösungen eine starke Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit hervorruft. Die Herabsetzung umfaßt alle Glieder der Zuckungskurve mit Bevorzugung der A. Oe. Z., beginnt wenige Minuten nach der Injektion, ist nach 15—20 Minuten am stärksten ausgeprägt und scheint einige Stunden anzudauern.

XVI.

Aus dem Hygienischen Institut der Universität Heidelberg.

Studien zur unspezifischen Reiztherapie.

2. Mitteilung: Über die experimentelle Steigerung der Anthrakozidie im Blute.

Von

E. G. Dresel und H. Freund.

Wie in der vorausgehenden Mitteilung von Freund gezeigt werden konnte, lassen sich als Folge der unspezifischen Reiztherapie bei Kaninchen physiologisch wirksame Substanzen im strömenden Blute nachweisen, die denen gleichen, welche in jedem — auch normalem — Blute bei der Gerinnung entstehen. Neben der Wirksamkeit an einigen pharmakologischen Testobjekten, die erst durch den Zerfall der Blutplättchen bei der Gerinnung auftritt, ist für das Kaninchenblut noch eine andere Eigenschaft bekannt, die es anscheinend ausschließlich beim Zerfall der Blutplättchen erlangt. Es handelt sich dabei um das Auftreten eines chemischen Stoffes, der ganz spezifisch wirksam gegen Milzbrandbazillen ist, ohne jedoch mit Immunkörpern im Sinne der Ehrlichschen Theorie etwas zu tun zu haben. Wir verdanken die Entdeckung und Untersuchung dieser eigenartigen Erscheinung Gruber und seinen Mitarbeitern (1). Ihre Ergebnisse lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Das lebende Blut des normalen Kaninchen ist vollkommen frei von gelösten milzbrandfeindlichen Stoffen; desgleichen das von Mensch, Hammel und Ziege.

2. Die milzbrandfeindlichen Stoffe des Kaninchenserums werden von den Blutplättchen geliefert, sie sind verschieden vom thermolabilen Alexin. Dieses Plakanthrakozidin oder Plakin ist ein Antigen, und thermostabil.

3. Plättchenfreies Plasma des Kaninchen soll normalerweise keine Plakine enthalten.

4. Normale Plättchen für sich allein sind unwirksam, doch da ein gewisser Plättchenzerfall bei der Gewinnung nicht verhütet werden kann, wird das Milzbrandwachstum etwas gehemmt.

5. Die Blutplättchen von Kaninchen, Ratte und Pferd enthalten bakterizide Stoffe gegen den Milzbrandbazillus, die in Blutplättchen vom Ochsen, Hammel, Schwein, Hund und Mensch fehlen.

6. Die Anwesenheit von Plakinen in den Blutplättchen einer Tierart geht der natürlichen Immunität derselben gegen Milzbrand nicht parallel.

Für die Untersuchung der unmittelbaren Folgen der unspezifischen Reiztherapie erschienen diese Erfahrungen sehr bedeutsam. Damit war anscheinend eine Methode gegeben, die einen sicheren Beweis für eine früher von Freund (2) geäußerte Hypothese erwarten ließ, nach der diese Art der Therapie auf dem Umwege über die als die labilsten Zellen des Organismus bekannten Blutplättchen wirkt. Der Anwendungsbereich der Methode war allerdings eingeschränkt, denn nur gewisse Tierarten, so z. B. Kaninchen, enthalten in ihren Blutplättchen die Anthrakoplakine, während den menschlichen Blutplättchen milzbrandfeindliche Stoffe fehlen sollen. Aber wenn der Plättchenzerfall als Folge der unspezifischen Reiztherapie für eine Tierart bewiesen werden könnte, so wäre der Analogieschluß auf den gleichen Wirkungsmechanismus auch bei andern Arten wohl erlaubt. Diesem Zwecke sollen die folgenden Versuche dienen. Sie stützen sich auf die Möglichkeit durch quantitative Messung der milzbrandfeindlichen Stoffe, teils — nach Gruber — im Zitratplasma, teils — nach der vorausgehenden Mitteilung von Freund — in den Frischblutextrakten, Schlüsse auf das Vorkommen der Plakine im Blute des lebenden Tieres zu ziehen und ihre quantitativen Veränderungen nachzuweisen.

Versuchsanordnung.

Aus der Arteria carotis der Kaninchen wurden etwa 20 ccm Blut durch ein eingebundenes vorher in Natr. citr. ausgekochtes Glasröhrchen in 3% Natr. citr. (1 Teil auf 9 Teile Blut) aufgefangen und scharf 3/4 Stunden lang zentrifugiert. In einem zweiten Zentrifugenröhrchen wurde Blut aufgefangen und nach Stehenlassen das Serum durch Zentrifugieren gewonnen.

Auf je 4 Spitzgläschen wurde Plasma und Serum in Mengen zu je 0,1, 0,3 und 0,5 verteilt, die beiden ersten auf 0,5 mit Bouillon

aufgefüllt. Von einer 24stündigen sporenfreien sehr gut durchgeschüttelten Milzbrandbouillonkultur wurde eine Verdünnung 1 : 1000 hergestellt und davon jedem Röhrchen ein Tropfen zugesetzt. Die erste Reihe wurde durch Ausgießen sofort zu Agarplatten verarbeitet, die zweite Reihe nach 1stündigem, die dritte nach 4stündigem, die vierte nach 6stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37°. Als Kontrolle wurden zu jedem Versuch je vier Röhrchen, enthaltend 0,5 Bouillon und 1 Tropfen der Milzbrandverdünnung, verwandt.

Anfangs wurden zum Zentrifugieren paraffinierte Gläschen, später Quarzgläschen benutzt.

Von jedem Kaninchen wurde zuerst zur Kontrolle mit Serum und Plasma ein Normalversuch gemacht. Die Ergebnisse waren anfangs nicht so gut, wie nach den Mitteilungen aus der Literatur erwartet werden mußte. Diese atypischen Fälle und die Ursache ihrer Entstehung werden weiter unten mitgeteilt.

Als sich durch Vorversuche herausgestellt hatte, daß Frischblutextrakt von vorbehandelten Tieren Anthrakozidine enthielt, während sie bei unbehandelten Kaninchen fehlten, wurde von Tier 13 an gleichzeitig mit dem Plasma und Serumnormalversuch und bei den Versuchen nach Vorbehandlung der Tiere Frischblutextrakt gewonnen. Außerdem wurde nach dem gleichen Verfahren Serumalkoholextrakt gewonnen.

Die Wirkung der Plakine im Frischblutextrakt und im Serumalkoholextrakt war jedoch stets etwas schwächer als im Plasma und Serum; eine Erscheinung, die ihre Erklärung zwanglos in der Schwierigkeit einer quantitativen Dosierung findet, da beim Ausfällen und Filtrieren anthrakozide Stoffe verloren gehen. Beim Frischblutextrakt ist zu berücksichtigen, daß die Blutmenge etwa nur zu $^3/_4$ Plasma enthält.

Als dieser Parallelvorgang der Bildung anthrakocider Stoffe im Frischblutextrakt nach Vorbehandlung mit dem im Plasma sichergestellt war, wurde in den Versuchen von Tier 18 an die umständliche Plasmagewinnung fortgelassen; das jedesmal gewonnene Serum wurde dem gleichen Alkoholextraktverfahren in einer Reihe von Versuchen unterworfen.

Um die Wiedergabe der Versuchsprotokolle nicht zu umfangreich zu gestalten, werden nur die Ergebnisse mit 0,5 Plasma, Serum, Frischblutextrakt und alkoholischem Serumextrakt zum Abdruck gebracht. Die Versuche mit 0,1 und 0,3 Plasma und Serum hatten stets das gleiche nur verhältnismäßig schwächere Ergebnis.

I. Versuche mit Proteinkörpern und Reiztherapie.

1. Versuche mit Caseosan.

Kaninchen 6.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
Normalversuch.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen $^1/_{1000}$ M.B.K.[1])	368	89	129	∞
0,5 Serum + 1 » $^1/_{1000}$ »	0	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	710	726	2520	∞

Das Tier erhält nach der Blutentnahme 1 ccm Caseosan intravenös, am nächsten Tage wieder 1 ccm und am dritten Tage 2 ccm. 4 Stunden nach der letzten Caseosandosis Blutentnahme.

0,5 Plasma + 1 Tropfen $^1/_{1000}$ M.B.K.	158	8	13	0
0,5 Serum + 1 » $^1/_{1000}$ »	4	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	490	460	1580	∞

Tier 15.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
Normalversuch.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen $^1/_{1000}$ M.B.K.	642	170	25	50
0,5 Serum + 1 » $^1/_{1000}$ »	12	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	690	680	1120	∞
0,5 Frischblutextrakt + 1 » $^1/_{1000}$ »	1120	1040	230	∞
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	1500	1480	∞	∞

Das Tier erhält an 3 Tagen hintereinander je 1,0 ccm Caseosan intravenös. Zweite Blutentnahme 4 Stunden nach der letzten Caseosangabe.

0,5 Plasma + 1 Tropfen $^1/_{1000}$ M.B.K.	580	16	0	0
0,5 Serum + 1 » $^1/_{1000}$ »	6	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	2180	2160	∞	∞
0,5 Frischblutextrakt + 1 » $^1/_{1000}$ »	168	3	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	833	850	1246	∞

1) M.B.K. soll immer Milzbrandbouillonkultur bedeuten.

Tier 14.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
Normalversuch.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	171	129	80	600
0,5 Serum + 1 » 1/1000 »	1	1	0	0
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	167	180	1130	∞
0,5 Frischblutextrakt + 1 » 1/1000 »	133	—	128	∞
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	146	—	760	∞
Das Tier erhält an 3 Tagen hintereinander je 0,5 ccm Caseosan intravenös. Zweite Blutentnahme 4 Stunden nach der letzten Caseosangabe.				
0,5 Frischblutextrakt + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	364	258	217	85
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	600	620	2640	∞

Ergebnis: Nach Caseosangaben steigen die Anthrakozidine im Plasma und Frischblutextrakt stark.

2. Versuche mit Typhusimpfstoff.

Kaninchen 17.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
Normalversuch.				
0,5 Frischblutextrakt + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	500	340	1220	∞
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	540	740	1300	∞
Das Tier erhält 24 Stunden später 0,1 ccm polyvalenten Typhusimpfstoff Op. 59 vom 17. II. 1921 Hyg. Inst. Heidelberg intravenös. Am nächsten und übernächsten Tage die gleiche Gabe.				
0,5 Frischblutextrakt + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	202	130	230	760
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	300	350	3972	∞

Kaninchen 18.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
Normalversuch.				
0,5 Serum + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	64	0	0	0
0,5 Frischblutextrakt + 1 » 1/1000 »	448	300	290	1400
0,5 Serumalkoholextrakt + 1 » 1/1000 »	386	257	0	0
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	580	500	∞	∞

Danach an 3 Tagen je 0,1 Typhusimpfstoff intravenös.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
0,5 Frischblutextrakt + 1 Tropfen $^1/_{1000}$ M.B.K.	618	254	0	0
0,5 Serumalkoholextrakt + 1 » $^1/_{1000}$ »	696	68	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	650	640	∞	∞

Ergebnis: Eine dreimalige Gabe von je 0,1 Typhusimpfstoff steigert die Anthrakozidine im Frischblutextrakt erheblich.

3. Versuche mit Aderlässen.

Kaninchen 16.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
Normalversuch.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen $^1/_{1000}$ M.B.K.	515	124	18	19
0,5 Serum + 1 » $^1/_{1000}$ »	1	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	600	738	1000	2760
0,5 Frischblutextrakt + 1 » $^1/_{1000}$ »	600	420	300	410
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	834	920	1544	∞
Nach 2 Tagen 50 ccm Aderlaß. Am dritten Tage 40 ccm Blutentnahme zur Untersuchung.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen $^1/_{1000}$ M.B.K.	1400	2	0	0
0,5 Serum + 1 » $^1/_{1000}$ »	3	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	5000	∞	∞	∞
0,5 Frischblutextrakt + 1 » $^1/_{1000}$ »	151	2	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	335	300	540	1500
Nach weiteren 2 Tagen vierte Blutentnahme etwa 45 ccm.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen $^1/_{1000}$ M.B.K.	290	0	0	0
0,5 Serum + 1 » $^1/_{1000}$ »	1	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	1050	1230	2220	∞

Kaninchen 3.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
Normalversuch etwa 25 ccm Blutentnahme.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen $^1/_{1000}$ M.B.K.	700	690	400	∞
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	940	970	1400	∞

Am nächsten und übernächsten Tage je ein Aderlaß von 30 ccm. Das letzte Blut wurde untersucht.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
0,5 Plasma + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	456	21	0	0
0,3 Serum + 0,2 Bouillon + 1 » 1/10/0 »	158	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	820	900	1500	∞
4 Wochen später vierte Blutentnahme etwa 25 ccm.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	1	1	0	0
0,5 Serum + 1 » 1/1000 »	0	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	1120	1020	3400	∞

Ergebnis: Wiederholte Aderlässe steigern die Anthrakozidine sehr stark. Die Wirkung ist nach 4 Wochen unverändert.

4. Versuche mit Röntgenbestrahlung[1]).

Kaninchen 20.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
Normalversuch.				
0,5 Frischblutextrakt + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	250	125	80	90
0,5 Serum + 1 » 1/1000 »	0	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	280	220	—	∞
Das Tier wurde 10 Minuten der Röntgenbestrahlung ausgesetzt (6 x). ¼ Stunde später wurde Blut zur Untersuchung entnommen.				
0,5 Frischblutextrakt + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	342	230	1650	∞
0,5 Serum + 1 » 1/1000 »	0	0	0	0
0,5 Serumextrakt + 1 » 1/1000 »	310	40	10	1
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	340	400	3500	∞
Nach 8 Tagen wurde zum drittenmal Blut entnommen.				
0,5 Frischblutextrakt + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	520	366	42	1000
0,5 Serum + 1 » 1/1000 »	0	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	700	600	660	∞

Kaninchen 21.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
Normalversuch.				
0,5 Frischblutextrakt + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	500	400	360	800
0,5 Serum + 1 » 1/1000 »	0	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	480	550	580	∞

Das Tier wurde 10 Minuten der Röntgenbestrahlung ausgesetzt (6 x).
1½ Stunde später wurde Blut zur Untersuchung entnommen.

1) Herr Privatdozent Dr. Holthusen hatte die Freundlichkeit, die Bestrahlungen in der Röntgenabteilung der medizinischen Klinik vorzunehmen.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 6 Stunden	nach 8 Stunden
0,5 Frischblutextrakt + 1 Tropfen $^1/_{1000}$ M.B.K.	380	190	—	1800
0,5 Serum + 1 » $^1/_{1000}$ »	0	0	0	0
0,5 Serumextrakt + 1 » $^1/_{1000}$ »	28	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	450	490	700	∞

Nach 8 Tagen wurde zum drittenmal Blut entnommen.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
0,5 Frischblutextrakt + 1 Tropfen $^1/_{1000}$ M.B.K.	420	270	60	230
0,5 Serum + 1 » $^1/_{1000}$ »	0	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	700	600	660	∞

Ergebnis: Nach Röntgenbestrahlung mit kleinen Dosen zeigt sich in den beiden ersten Stunden keine Steigerung der Anthrakozidie, wohl aber ist sie nach 8 Tagen etwas gesteigert.

Kaninchen 3.

Dieses Tier hatte nach 3 Aderlässen 4 Wochen Ruhe gehabt. In der Annahme, daß das Tier sich vollständig wieder erholt hätte, wurde eine vierte Blutentnahme gemacht, die als Normalversuch dienen sollte. Wie unter 4. Aderlässe berichtet ist, zeigte sich wider Erwarten eine sehr starke Anthrakozidie. Trotzdem wurde das Tier $1^1/_2$ Stunden einer Röntgenbestrahlung auf den Bauch (55 x) ausgesetzt. 22 Stunden später wurde Blut zum Versuch entnommen.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
0,5 Plasma + 1 Tropfen $^1/_{1000}$ M.B.K.	230	100	900	∞
0,5 Serum + 1 » $^1/_{1000}$ »	40	0	7	50
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	450	450	∞	∞
Nach 5 Tagen wurde das Tier, das seit der Bestrahlung schlecht fraß und dauernd Durchfälle hatte, durch Ausbluten getötet.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen $^1/_{1000}$ M.B.K.	230	110	100	∞
0,5 Serum + 1 » $^1/_{1000}$ »	70	2	41	∞
0,5 Bouillon + 1 » $^1/_{1000}$ »	260	220	670	∞

Ergebnis: Ein Kaninchen mit sehr hohem Gehalt an Anthrakozidinen im Blut verlor diesen nach einer Röntgenbestrahlung mit sehr großer Dosis fast vollständig, ein einmaliger Aderlaß vermochte nicht mehr eine Ver-

mehrung der Anthrakozidine herbeizuführen. Auch eine Spätwirkung der Röntgenbestrahlung wie bei Tier 20 und 21 trat nicht auf. Auch im Serum ging die Anthrakozidie zurück.

Die Obduktion ergab mehrere alte, einzelne frische Blutungen im Darm, die Milz war sehr dünn und klein; sonst kein pathologischer Befund.

Kaninchen 9.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
Normalversuch.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	170	40	20	2090
0,5 Serum + 1 » 1/1000 »	12	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	210	200	300	∞
Nach 48 Stunden wurde das Tier 1½ Stunden lang der Röntgenbestrahlung (55 x) ausgesetzt. Sofort danach wurde Blut zum Versuch entnommen.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	730	1470	1440	∞
0,5 Serum + 1 » 1/1000 »	90	160	1	0
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	1250	1310	∞	∞

Ergebnis: Eine Steigerung der Anthrakozidine im Blut wird durch eine sehr große Röntgenbestrahlung nicht ausgelöst. Wegen der großen Keimzahlunterschiede in den Bouillonkontrollen sind die Ergebnisse schwer vergleichbar.

Kaninchen 19.

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
Normalversuch.				
0,5 Frischblutextrakt + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	540	340	50	170
0,5 Serum + 1 » 1/1000 »	0	0	0	0
0,5 Serumalkoholextrakt + 1 » 1/1000 »	210	50	0	2
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	700	550	∞	∞
Das Kaninchen wurde einer ½stündigen Röntgenbestrahlung (18 x) ausgesetzt, das Blut sofort danach entnommen.				
0,5 Frischblutextrakt + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	205	140	40	17
0,5 Serum + 1 » 1/1000 »	18	14	3	1
0,5 Serumalkoholextrakt + 1 » 1/1000 »	220	60	5	4
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	330	300	1440	∞

Ergebnis: Eine mittlere Dosis Röntgenbestrahlung verändert den Gehalt an Anthrakozidinen im Frischblutextrakt nicht wesentlich. Im Serum hat die anthrakozide Kraft etwas abgenommen.

II. Besondere Versuche.

Kaninchen 5.

Dem Tier waren an beiden Oberschenkeln mit Milchsäure je 5 markstückgroße Verätzungen gesetzt. Am Tage darauf wurde Blut zur Untersuchung entnommen.

	Keimzahl sofort	Keimzahl nach 1 Stunde	Keimzahl nach 4 Stunden	Keimzahl nach 6 Stunden
0,5 Plasma + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	920	40	2	1
0,3 Serum + 0,2 Bouillon + 1 » 1/1000 »	495	40	1	∞
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	1450	1850	2300	∞
An zwei aufeinanderfolgenden Tagen erhielt das Tier je 1,0 ccm Caseosan intravenös. 4 Stunden nach der zweiten Injektion wurde Blut zur Untersuchung entnommen.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	275	10	115	160
0,5 Serum + 1 » 1/1000 »	60	1	0	0
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	1490	1475	∞	∞

Ergebnis: Eine kräftige Hautverätzung löst beim Kaninchen das Entstehen von starker Anthrakozidie aus. Eine folgende zweimalige Caseosangabe von je 1,0 ccm vermag die Anthrakozidie nicht weiter zu steigern, schwächt sie eher ab.

Kaninchen 7.

	Keimzahl sofort	Keimzahl nach 1 Stunde	Keimzahl nach 4 Stunden	Keimzahl nach 6 Stunden
Dem Tier wurde zum Normalversuch Blut entnommen.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	21	0	1	0
0,5 Serum + 1 » 1/1000 »	7	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	980	1020	∞	∞
An zwei aufeinanderfolgenden Tagen erhielt das Tier je 1,0 ccm Caseosan intravenös. 4 Stunden nach der zweiten Injektion wurde Blut zur Untersuchung entnommen.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	403	4	3	0
0,5 Serum + 1 » 1/1000 »	2	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	950	1020	∞	∞

Ergebnis: Eine zweimalige Caseosangabe von je 1,0 ccm vermag eine vorhandene starke Anthrakozidie nicht zu beeinflussen. Das Tier starb 3 Tage später. Die Obduktion ergab ausgebreitete Coccidiose, sonst keinen pathologischen Befund. Zur Erklärung für das Vorhandensein der starken Anthrakozidie im Blute des Tieres ohne Vorbehandlung muß die Coccidiose herangezogen werden.

Kaninchen 8.

Dem Tier wurde zum Normalversuch Blut entnommen, das unerwartet starke Anthrakozidine enthielt.

	Keimzahl			
	sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
0,5 Plasma + 1 Tropfen $^{1}/_{1000}$ M.B.K.	6	2	0	0
0,5 Serum + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	0	0	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	250	370	630	∞
An drei aufeinanderfolgenden Tagen erhielt das Tier je 1,0 ccm Typhusimpfstoff. 4 Stunden nach der dritten Injektion wurde Blut zum Versuch entnommen.				
0,5 Plasma + 1 Tropfen $^{1}/_{1000}$ M.B.K.	260	20	80	∞
0,5 Serum + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	300	3	0	0
0,5 Bouillon + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	370	420	620	∞

Ergebnis: Das Vorhandensein der starken Anthrakozidie im zum Normalversuch entnommenen Blut fand seine Erklärung in bestehender Trächtigkeit, denn 14 Tage später warf das Kaninchen 5 Junge. Bei einem Kaninchen mit großen Mengen anthrakozider Stoffe im Blut vermindert eine dreimalige Injektion von je 1,0 Typhusimpfstoff die anthrakozide Kraft.

III. Versuche mit Menschenserum.

a) Normales Serum.

ersuch Nr.		Keimzahl			
		sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
1.	Serum 532/4 0,5 + 1 Tropfen $^{1}/_{1000}$ M.B.K.	900	850	∞	∞
	Bouillon 0,5 + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	700	750	∞	∞
2.	Serum 0,5 (neg. W. R.) + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	440	350	840	∞
	Bouillon 0,5 + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	408	390	500	∞
3.	H. Kr. Serum 0,5 + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	310	320	∞	∞
3a	» » » 0,5 + 1 » $^{1}/_{1000}$ » (3 Stunden nach 1,0 Caseosan)	305	340	∞	∞
4.	L. R. Serum 0,5 + 1 Tropfen $^{1}/_{1000}$ M.B.K.	320	350	∞	∞
4a	» » » 0,5 + 1 » $^{1}/_{1000}$ » (3 Stunden nach 1,0 Caseosan)	295	360	∞	∞
	Bouillon 0,5 + 1 Tropfen $^{1}/_{1000}$ M.B.K.	300	320	∞	∞
7.	Otto Serum 0,5 + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	1300	2400	∞	∞
8.	Str. Serum 0,5 + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	1300	2500	∞	∞
	Bouillon 0,5 + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	1340	1880	∞	∞
9.	Serum 961/6 0,5 + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	600	580	1440	∞
	Bouillon 0,5 + 1 » $^{1}/_{10.0}$ »	590	560	1280	∞
10.	Serum 46/8 0,5 + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	900	800	∞	∞
	Bouillon 0,5 + 1 » $^{1}/_{1000}$ »	1000	1500	∞	∞

Ergebnis: 10 menschliche Sera erhielten keine anthrakoziden Stoffe.

Nr. 1, 2, 9 und 10 waren dem Untersuchungsamt zugesandte Blutproben zwecks Anstellung der Agglutination bei Nr. 1 und der Wassermannschen Reaktion bei Nr. 2, 9 und 10. Nr. 1 ergab einen negativen Ausfall der Agglutinationsprobe mit Typhus-, Paratyphus- und Ruhrbazillen Flexner und Shiga-Kruse. Die Wassermannsche Reaktion bei Nr. 2, 9 und 10 fiel negativ aus. Nr. 7 und 8 stammen von zwei gesunden Ärzten. Bei Nr. 7 waren von Ende April bis Ende Mai 10 Blutentnahmen à 10 ccm zu Transfusionen gemacht. 6 Wochen später wurde das Serum auf Anthrakozidie untersucht. Nr. 8 hatte von Mitte März bis Mitte April alle 5 Tage je 1 ccm Caseosan intramuskulär bekommen. Sein Serum wurde 8 Wochen danach auf Anthrakozidie untersucht. Nr. 3, 3a, 4 und 4a sind doppelt interessant, sie stammen von zwei Patienten der Chirurgischen Klinik vor und 3 Stunden nach einer Caseosangabe von 1,0 ccm intravenös. Bei Nr. 3 und 4 wurde 24 Stunden nach der Caseosangabe von 1 ccm intravenös nochmals Blut entnommen mit folgendem Ergebnis:

Versuch Nr.		Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
3b	H. Kr. Serum 0,5 + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	60	10	0	50
4b	L. R. Serum 0,5 + 1 » 1/1000 »	170	72	129	94
	Bouillon 0,5 + 1 » 1/1000 »	500	480	600	1200

Ergebnis: 24 Stunden nach einer Caseosangabe von 1,0 ccm intravenös tritt bei zwei menschlichen Seren deutliche Anthrakozidie auf.

Das Vorhandensein starker Anthrakozidine beim trächtigen Kaninchen veranlaßte uns

b) Serum von schwangeren Frauen

zu untersuchen.

Versuch Nr.		Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
1.	0,5 Serum 24. Woche + 1 Tropfen 1/1000 M.B.K.	76	198	450	690
2.	0,5 » 34. » + 1 » 1/1000 »	196	31	29	48
3.	0,5 » 35. » + 1 » 1/1000 »	138	14	48	127
	0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	193	153	276	1533
4.	0,5 Serum 23 Jahre I 36. Woche + 1 » 1/1000 »	150	57	98	1200
5.	0,5 » 21 » I 34. » + 1 » 1/1000 »	156	52	80	800
6.	0,5 » 23 » I 33. » + 1 » 1/1000 »	220	75	200	325
7.	0,5 » 21 » I 39. » + 1 » 1/1000 »	188	107	70	200
	0,5 Bouillon + 1 » 1/1000 »	700	1000	∞	∞

Versuch Nr.		Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
8.	0,5 Serum 26 Jahre I 38. Woche + 1 Tropfen $1/1000$ M.B.K.	43	7	40	52
9.	0,5 » 20 » I 32. » + 1 » $1/1000$ »	12	0	1	0
10.	0,5 » 20 » I 40. » + 1 » $1/1000$ »	32	2	4	0
11.	0,5 » 23 » I 36. » + 1 » $1/1000$ »	58	3	13	15
	0,5 Bouillon + 1 » $1/1000$ »	1000	1500	∞	∞

Ergebnis: Schwangerschaft in den letzten Wochen ruft im Serum gesunder Frauen starke Anthrakozidie hervor.

c) Menschenserum (besondere Fälle).

	Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
0,5 Serum 950/4 U. A. + 1 Tropfen $1/1000$ M.B.K.	56	1	3	5
0,5 Bouillon + 1 » $1/1000$ »	286	260	∓	∞

Das zur Agglutination eingesandte Blut ergab: Agglutination mit Bazillus Flexner 1 : 50, 1 : 100 positiv, 1 : 200 negativ; mit Bazillus Shiga-Kruse 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200 negativ. Typhus und Paratyphus 1 : 50, 100, 200 negativ. Klinisch lag keine Ruhr vor, es handelte sich um einen periproktitischen Abszeß bei chronischer Tuberkulose.

d) Sicher unbehandelte Erkrankungen an Lues.

Versuch Nr.		Keimzahl sofort	nach 1 Stunde	nach 4 Stunden	nach 6 Stunden
.	Bg. 0,5 Serum + 1 Tropfen $1/1000$ M.B.K.	600	108	21	19
	0,5 Bouillon + 1 » $1/1000$ »	590	560	1280	∞
.	H. 0,5 Serum (Lues III) + 1 » $1/1000$ »	122	8	60	8
	0,5 Bouillon + 1 » $1/1000$ »	193	153	276	1533
.	M. 0,5 Serum (Lues mit Spir.) + 1 » $1/1000$ »	430	310	850	1200
	0,5 Bouillon + 1 » $1/1000$ »	460	500	∞	∞

Dazu kommen noch 10 Sera, die von behandelten Luesfällen stammen, die alle mehr oder weniger starke Anthrakozidie im Serum aufweisen. Sie sollen einer späteren Mitteilung vorbehalten bleiben. Seit den Untersuchungen von Mayrhofer ist bekannt, daß nach der Injektion von Salvarsan menschliches Serum anthrakozide Stoffe enthält. Jetzt ergab sich, daß auch Serum von nur mit Quecksilber

oder Embarin (ohne Salvarsan) behandelten Luetikern Milzbrandbazillen abtötende Stoffe enthält. Dieser und der Befund im Serum unbehandelter Luetiker läßt Mayrhofers Schlußfolgerung, daß es sich um eine Desinfektionswirkung im lebenden Organismus beim Salvarsan handele, als zu eng erscheinen. Weiteren Untersuchungen muß vorbehalten bleiben, ob es sich um bakterizide oder um ausschließlich milzbrandfeindliche Stoffe (Anthrakozidine) handelt.

Zusammenfassung.

Wir fanden bei 20 Normalversuchen im Plasma oder im Frischblutextrakt bei Kaninchen stets ein schwankendes, wenn auch sehr geringes Vorhandensein von Anthrakozidinen. Dieses erscheint uns auch wahrscheinlicher, als das von den genannten Autoren angenommene vollständige Fehlen anthrakozider Stoffe, denn wenn die Plättchen für das Entstehen milzbrandfeindlicher Stoffe verantwortlich zu machen sind, dann wird auch bei normalen Tieren geringes schwankendes Vorhandensein von Anthrakozidinen wahrscheinlicher sein, weil im Leben immer ein geringer Plättchenzerfall stattfindet.

Es gelang uns durch Caseosan, Typhusimpfstoff in kleinen Dosen, durch wiederholte Aderlässe, durch Röntgenbestrahlung in kleinen Dosen eine recht erhebliche Steigerung der anthrakoziden Stoffe im Plasma, Serum und Frischblutextrakt beim Kaninchen nachzuweisen. Große Dosen von Typhusimpfstoff, von Röntgenbestrahlung und das Zusammenwirken von Caseosan mit Coccidiose, von Röntgenbestrahlung und Aderlaß, von Caseosan und Hautverätzung lassen die Plättchenstoffe aus dem strömenden Blut verschwinden. Außerdem ergab sich, daß Zunahme des Plakingehaltes des strömenden Blutes beim Kaninchen ausgelöst wird durch pathologische Zustände wie Coccidiose und Verätzung und durch Trächtigkeit.

Wir überzeugten uns durch Parallelversuche davon, daß beim Kaninchen die Steigerung der anthrakoziden Stoffe gleichsinnig verläuft den von Freund angegebenen Vorgängen an pharmakologischen Versuchsanordnungen. Da Gruber und andere Autoren die Entstehung der anthrakoziden Stoffe aus den Blutplättchen des Kaninchens sichergestellt haben, läßt sich aus dem parallelen Verhalten unserer Versuche schließen, daß der Plättchenzerfall auch an den pharmakologischen Wirkungen beteiligt ist. Damit soll nicht gesagt sein, daß es sich um die gleichen chemischen Stoffe handelt. Jedenfalls liegt der Gedanke nahe, daß die Proteinkörper und die unspezifische Reiztherapie zum Teil auf dem Umwege über den Plättchenzerfall wirken.

Das kann aber nicht der einzige Angriffspunkt sein. Menschliches Serum wirkt ja normalerweise vasokonstriktorisch, ohne Anthrakozidine zu enthalten, und wenn Gruber-Futakis Ansicht zu Recht besteht, daß Blutplättchen des Menschen keine anthrakoziden Stoffe enthalten, dann müssen die wirksamen Stoffe beim Menschen auch noch aus anderen Zellen stammen können. Denn obwohl menschliches Serum an sich normalerweise nicht anthrakozid wirkt, kann es milzbrandfeindliche Kraft erlangen, ohne daß es sich etwa um einen Immunisierungsprozeß im gewöhnlichen Sinne handelt.

Sera von Frauen aus den letzten Wochen der Schwangerschaft enthalten große Mengen milzbrandfeindlicher Stoffe. Desgleichen kann durch kleine Caseosangaben beim Menschen Anthrakozidie ausgelöst werden; auch das Serum von nichtbehandelten Luetikern kann starke Anthrakozidine enthalten. Ob das Vorhandensein von Anthrakozidinen bei mit Salvarsan allein oder mit Salvarsan in Verbindung mit Quecksilber oder mit Quecksilber allein behandelten Luetikern von vornherein unabhängig von der Behandlung oder als Folge der Behandlung auftritt, ist noch nicht entschieden.

Literatur.

Gruber und Futaki, Deutsche med. Woch. 1907, Nr. 39 und Münchener med. Woch. 1906, Nr. 6 und 1907, Nr. 6. — R. Schneider, Archiv für Hygiene Bd. 65, 70, 75 und 81. — Barreau, Ebenda Bd. 70. — Werbitzki, Zeitschrift für Hygiene 1911, Bd. 68. — Gonzenbach und Uemura, Zentralblatt für Bakteriologie 1916, Nr. 78. — Mayrhofer, Zur Kenntnis der Salvarsantherapie. Dissertation Heidelberg 1914. — Vgl. ferner Freund, Dieses Archiv Bd. 91.

XVII.

Aus der medizinischen Klinik Würzburg.

Untersuchungen über die Blutkonzentration.

2. Mitteilung: Über die Wirkung der Diuretika der Purinreihe auf den Stoffaustausch zwischen Geweben und Blut.

Von

W. Nonnenbruch.

In einer ebenso betitelten Arbeit hat vor einigen Jahren Paul Spiro[1]) die ganze Entwicklung der Anschauungen über die Purindiurese einer ausgezeichneten Darstellung unterworfen und es erübrigt sich daher, das dort Niedergelegte ausführlich zu wiederholen.

Die früheren Erklärungen der Purindiurese waren rein auf die Niere orientiert. Der Entdecker der Purindiurese, v. Schröder, suchte sie in einer spezifischen renalen Sekretionssteigerung, nachdem er gezeigt hatte, daß Blutdrucksteigerung und vermehrte Durchblutung nicht das eigentliche Wirksame waren. Als Angriffspunkt in der Niere wurden bald mehr die Tubuli, bald mehr die Glomeruli angegeben. v. Sobieranski[2]) suchte getreu der Ludwigschen Schule die Coffeindiurese durch eine Störung der Rückresorption zu erklären, was aber namentlich von Erich Meyer[3]) auf Grund seiner Beobachtungen über die Theocinwirkung bei Diabetes insipidus-Kranken abgelehnt wurde.

Neben dieser Nierenwirkung wurde namentlich in den letzten Jahren der extrarenale Angriffspunkt der Diuretika betont.

---

1) Paul Spiro, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 84.
2) v. Sobieranski, Ebenda Bd. 35.
3) Erich Meyer, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 83.

K. Spiro und H. Schneider[1]) stellten fest, daß nach Coffeininjektion die aus dem Ductus thoracicus ausfließende Lymphmenge beim Kaninchen in der auf die Injektion folgenden halben Stunde um das 3—5fache stieg und Veil[1]) zeigte, daß neben der renalen auch die extrarenale Wasserausscheidung durch die Purinkörper vermehrt wurde. Diese Beobachtung wies darauf hin, daß den Purinkörpern neben der Nierenwirkung noch eine spezifische »Blutwirkung« eigen ist. Die Versuche, die K. Spiro, Weber und Gaisböck in dieser Richtung anstellten, scheiterten an der Unvollkommenheit der Methodik. Einer ausführlichen Prüfung unterzogen Veil und P. Spiro[2]) diese Verhältnisse, indem sie sich zur fortlaufenden Kontrolle der Blutwerte der Mikromethode von Bang und des Refraktometers von Pulfrich bedienten. Sie bestimmten das Serumeiweiß und Serumkochsalz im Blutserum vor und nach Puringaben und fanden sowohl beim normalen wie beim entnierten Tier regelmäßig immer wiederkehrende Veränderungen im Blut, die sich in einer absoluten Verminderung des Wassergehaltes und einer noch darüber hinausgehenden prozentualen Verminderung der Kochsalzkonzentration ausdrückten. Sie fanden also, daß bei der Purinkörperdiurese einerseits das Wasser und andererseits das Kochsalz selbständig die Blutbahn verließen. Diese Eindickung des Blutes nach Puringaben fanden sie nicht an die Nierenwirkung gebunden, denn sie war auch in Versuchen an entnierten Tieren vorhanden. Die Purinwirkung stellten sich Veil und Spiro demnach so vor, daß Wasser und Salz sowohl in die Gewebe, wie durch die Niere aus dem Blut ausströmen. Dadurch glaubten sie auch erklären zu können, daß bei fortgesetzter Puringabe die Wirkung ausbleibt, ja sogar ein anurisches Stadium folgen kann.

Im Gegensatz zu diesem Wasserausstrom beim Normalen fand Veil[3]) aber beim Ödematösen ebenso wie Volhard[4]) einen Wassereinstrom ins Blut als Purinwirkung.

Beim Serumkochsalz fanden Veil und Spiro regelmäßig ein Absinken nach Puringaben. v. Monakow[5]) hat auch das Serumkochsalz nach Theocingaben verfolgt und auch ein Absinken gefunden. Er glaubte daraus auf einen renalen Ursprung der vermehrten Kochsalzausscheidung nach Theocin schließen zu müssen. Im Gegensatz

1) Zitiert Paul Spiro.
2) Veil und Spiro, M. m. W. 1918.
3) Veil, D. Arch. f. Klin. Med. Bd. 112.
4) Volhard, Mohr Stähelin III. S. 1274.
5) v. Monakow, Hab. Schrift 1917, S. 29.

dazu geben J. Bauer und B. Aschner[1]) einen initialen Anstieg des Serumkochsalzes nach Theocin als die Regel an.

Die Versuche und Deutungen von Veil und Spiro lassen nun einige Bedenken offen, die uns zu einer weiteren umfangreichen Bearbeitung dieser Frage veranlaßt haben.

Im folgenden soll speziell die Wirkung der Purinkörper auf die Austauschvorgänge zwischen Geweben und Blut erörtert werden. In einer weiteren Arbeit soll die Wirkung der Diuretika der Purinreihe, sowie die des Novasurols und die des Wasserversuches im Rahmen der Gesamtbilanz besprochen werden.

Veil und Spiro bedienten sich zur Verfolgung der Blutkonzentration nur der Refraktometerwerte. In der vorhergehenden Mitteilung habe ich ausführlich darauf hingewiesen, daß die fortlaufende Bestimmung der Serumeiweißkonzentration allein keine genügende Unterlage für die Beurteilung des Wasseraustausches zwischen Geweben und Blut geben kann, weil sich das Serumeiweiß selbst in ausgiebiger Weise und unabhängig vom Wasserwechsel an dem Austausch beteiligt.

Nur die gleichzeitige fortlaufende Bestimmung der Erythrocytenkurve kann einen richtigen Einblick in diese Austauschvorgänge geben. Ein Ansteigen der Serumeiweißwerte beweist noch keinen Wasseraustritt aus der Gefäßbahn, sondern kann auch auf einer absoluten Vermehrung des Serumeiweiß beruhen.

Es mußte demnach die »Blutwirkung« der Purinkörper nochmals geprüft werden und der Vergleich der beiden Konzentrationen, der »Erythrocytenkonzentration« mit der »Serumeiweißkonzentration« gezogen werden. Die Versuche wurden sowohl am Menschen wie am Kaninchen gemacht. Es sollen nur einige am Kaninchen gewonnene Typen mitgeteilt werden. Alles Einzelne über Methodik ist in der vorangehenden Mitteilung nachzulesen. Für die Versuche wurden Euphyllin, Theocin und das Theophyllin natr. acetic. (Böhringer) verwendet.

Die Versuche an Kaninchen wurden so gemacht, daß den Tieren nach vorangegangenen Hafer- oder Rübentagen morgens das Mittel allein oder gleichzeitig mit subkutaner oder peroraler Wasserzufuhr verabreicht wurde. In einem Leerversuch wurde geprüft, welche Veränderungen das Blut im Laufe des Tages bei nüchternem Tier und ohne Eingriffe erfährt.

1) J. Bauer und B. Aschner, Wien. Klin. W. 1919, S. 50.

Versuche an normalen Kaninchen.

Versuch 1.

Kaninchen. Hafervortage. Leerversuch. Während des Versuches nüchtern.

Zeit	Rote Blutkörperchen in Millionen	Serum-NaCl in %	Serumeiweiß in %
9^h 00′	5,70	0,602	6,61
10^h 00′	5,61	0,606	6,44
11^h 00′	5,51	0,602	6,20
12^h 00′	5,59	0,602	6,33
4^h 00′	5,69	0,602	6,37

Der Versuch 1 zeigt, daß bei einem ruhig und nüchtern im Käfig gehaltenen Kaninchen nach Hafervortagen die Blutwerte auffallend konstant bleiben. Der Versuch ist zugleich ein Beleg für die Zuverlässigkeit der Methodik.

Versuch 2.

Kaninchen. 2,19 kg Gewicht. Anordnung wie Versuch 1, aber am Versuchstag morgens intramuskulär 0,3 Theocin.

Zeit	Rote Blutkörperchen in Millionen	Serum-NaCl in %	Serumeiweiß in %
Vor der Injektion	5,91	0,544	6,18
Nach 2 Stunden	6,20	0,519	**7,86**
» 4 »	6,00	0,503	7,02
» 8 »	4,95	0,505	6,55

Nach 8 Stunden noch kein Harn.

Nach dem Theocin kommt es zu einer beträchtlichen Vermehrung des Serumeiweißprozentwertes und zu einem Absinken des Serumkochsalzwertes, wie dies Veil und Spiro als die Regel fanden. Vergleicht man aber den Anstieg des Serumeiweiß mit dem Anstieg der Erythrocytenzahl, so sieht man, daß dieser viel geringer ist. Danach kann man das Steigen der Eiweißwerte nicht allein durch Wasserabstrom aus dem Blut erklären, sondern man muß eine absolute Vermehrung des Serumeiweißes annehmen. Nach acht Stunden ist sogar die Erythrocytenzahl um eine Million gesunken, während der Serumeiweißwert noch immer über den

Ausgangswert erhöht bleibt. Das Serumkochsalz sinkt in diesem Versuch deutlich ab.

Versuch 3.

Kaninchen 28, 1980 g Gewicht. Zwei Hungervortage. Während des Versuchstages nüchtern. Morgens 0,5 Theophyllin natr. subkutan.

Zeit	Rote Blutkörperchen in Millionen	Serum-NaCl in %	Serumeiweiß in %	Trocken-substanz Gesamtblut
Vor der Injektion	6,2	0,554	7,02	21,3
Nach 1 Stunde	**6,70**	0,535	**7,52**	
» 2 Stunden	**6,16**	0,552	**7,74**	25,3

Exitus unter Krämpfen.

Die Veränderungen im Blut sind in diesem Falle recht typisch und entsprechen einem sehr häufig gefundenen Modus. Anfangs steigen Erythrocyten und Refraktion ungefähr gleichmäßig an, dann sinken die Roten wieder, während der Eiweißwert noch weiter zunimmt.

Entsprechend verhält sich die Trockensubstanz des Gesamtblutes. Das Serumkochsalz sinkt anfangs bei dem Anstieg der Erythrocyten und steigt dann wieder mit dem in dem Sinken der Erythrocyten ausgedrückten Wassereinstrom.

Des weiteren wurden Versuche gemacht mit gleichzeitiger peroraler Wasser- bzw. Salzwasserzufuhr.

Versuch 4.

Kaninchen, Rübentier. 150 ccm physiologische Kochsalzlösung per os. Euphyllin 0,48 intramuskulär.

Zeit	Rote Blutkörperchen in Millionen	Serum-NaCl in %	Serumeiweiß in %
Vor der Injektion	7,35	0,630	**6,724**
Nach 2 Stunden	**6,96**	0,710	**9,26**
» 4 »	**7,80**	0,706	**8,06**
» 8 »	7,52	0,692	5,37

In diesem Versuch ist die Divergenz zwischen Serumeiweiß und Erythrocytenwerten besonders deutlich. Anfangs steigt der Serumeiweißwert gewaltig an, während gleichzeitig die Blutkörperchenzahl sinkt und also einen Wassereinstrom in die Gefäßbahn anzeigt.

Auch der Serumkochsalzwert steigt an. In der Folge tritt dann eine Vermehrung der Blutkörperchen ein, während das Serumeiweiß zuerst wenig und dann sehr stark abnimmt. Zwei Stunden nach der Injektion war das Tier schwerkrank, steif, gebläht und hatte Krämpfe; nach vier Stunden war es besser und nach acht Stunden ganz munter. Es ließen sich nach zwei Stunden 54 ccm und nach vier Stunden 16 ccm Urin aus der Blase auspressen.

Versuch 5.

Kaninchen, Hafertier. Am Versuchstag nüchtern. 150 ccm physiologische Kochsalzlösung subkutan. Euphyllin 0,48 g intramuskulär.

Zeit	Rote Blutkörperchen in Millionen	Serum-NaCl in %	Serumeiweiß in %
Vor der Injektion	4,06	0,556	6,55
Nach 2 Stunden	3,91	0,545	**9,135**
» 4 »	5,21	0,551	**10,6**

Exitus unter Krämpfen.

Der Versuch zeigt eine ganz besonders starke Vermehrung des Serumeiweiß, der kein entsprechender Anstieg der Erythrocyten entspricht. Es wird der enorm hohe Serumeiweißwert von 10,6 % erreicht.

Versuche an entnierten Kaninchen.

Versuch 6.

Kaninchen, Rübentier. 1700 g Gewicht. Während des Versuches nüchtern. Entnierung 8^h—8^h 15′. 9^h 15′ 0,25 Theophyllin subkutan.

Zeit	Rote Blutkörperchen in Millionen	Serum-NaCl in %	Serumeiweiß in %
Vor der Injektion	7,01	0,540	6,68
Nach 1½ Stunden	**8,46**	—	**7,02**
» 2½ »	**7,92**	0,534	**8,12**

Exitus.

Der Vergleich zwischen Serumeiweißwerten und Erythrocytenwerten zeigt auch hier das selbständige Ansteigen des Eiweißes sehr ausgesprochen.

Versuch 7.

Kaninchen, Hafertier. 2050 g Gewicht. Während des Versuches nüchtern. Entnierung $9^h 15'$—$9^h 30'$. 32 Stunden später 0,25 Theophyllin natr. acet. subkutan.

Zeit nach der Operation	Rote Blutkörperchen in Millionen	Serum-NaCl in %	Serumeiweiß in %	Bemerkung
Nach 1 Stunde	6,41	0,541	4,03	
» 32 Stunden	4,30	0,463	2,93	Theophyllin 0,25
» 33 »	4,14	0,464	3,60	
» 34 »	3,96	—	4,08	
» 48 »	3,61	0,445	4,63	

Dieser Versuch am entnierten Tier zeigt besonders deutlich die Wirkung des Theophyllins auf das Serumeiweiß. Wie in der ersten Mitteilung gezeigt wurde, sinkt am Tag nach der Entnierung die Erythrocytenzahl, während Serumkochsalz und Serumeiweiß nicht entsprechend stark abzusinken pflegen. Es kommt zu einer ausgesprochenen hydrämischen Plethora. Es sollte nun geprüft werden, ob in diesem Stadium durch Theophyllin wieder ein Wasserstrom in umgekehrter Richtung zu erreichen ist. Dies war nicht der Fall, aber es trat eine sehr erhebliche Vermehrung des Serumeiweiß zutage. Die Serumkochsalzwerte wurden nicht merklich beeinflußt. Die Serumeiweißwerte wurden durch Bestimmung des Stickstoffes abzüglich des Reststickstoffes berechnet.

Was lehren nun diese Versuche? Zunächst zeigt eine schon oberflächliche Betrachtung, daß die Purinkörper eine meist sehr beträchtliche »Blutwirkung« haben. Zum Studium der reinen Wirkung der Purinkörper auf den Austausch zwischen Geweben und Blut sind wohl die Versuche am geeignetsten, wo gleichzeitige Gaben von Wasser und Salz unterblieben. (Versuch 2 und 3.) Bei solchen Versuchen war meistens nach den Puringaben ein Ansteigen der Erythrocyten zu bemerken, dem aber dann bald wieder ein Absinken folgte; also zuerst Wasserabstrom in die Gewebe, dann wieder Wassereinstrom. Dieser Einstrom konnte sogar zu einem Absinken der roten Blutkörperchen unter den Ausgangswert führen.

Einen eigenen Weg gingen die Serumeiweißwerte. Unabhängig von den Änderungen der Erythrocytenwerte stiegen sie stark an; auch wenn die Erythrocytenwerte sanken, konnten die Eiweißwerte noch weiter steigen. Besonders deutlich war dieser

Einfluß auf die Serumeiweißwerte in den Versuchen mit Euphyllin bei gleichzeitiger Salzwasserzufuhr. Hier stieg im Versuch 5 das Serumeiweiß von 6,5 bis auf 10,6 % an, während die Blutkörperchen gleichzeitig nur um etwas über eine Million zunahmen. Daß diese Änderungen im Blut unabhängig von der Nierenwirkung der Purine waren, zeigten die Versuche an den entnierten Tieren. In Versuch 6 wurde unmittelbar nach der Entnierung das Theophyllin natr. acet. verabreicht. Nach $2^1/_2$ Stunden starb das Tier. Der Einfluß auf das Serumeiweiß war sehr deutlich. Während die Erythrocyten abnahmen von 8,46 bis auf 7,92 Millionen, stieg das Serumeiweiß von 7,02 an bis auf 8,12 %. Im Versuch 7 wurde erst am Tag nach der Entnierung das Theophyllin gegeben. Auch hier war die Wirkung auf das Serumeiweiß sehr deutlich. Während die Blutkörperchen abnahmen, stiegen die Serumeiweißwerte gleichzeitig an.

Die Veränderungen des Serumkochsalzes waren nur sehr gering und hatten nichts Typisches. Gewöhnlich sank das Serumkochsalz zuerst etwas ab und stieg dann bald wieder an.

Als eine der wesentlichsten Wirkungen der Purinkörper auf das Blut möchte ich also das Ansteigen der Serumeiweißwerte feststellen. Dieses Ansteigen ist, wie die vergleichenden Erythrocytenzählungen zeigten, nicht nur die Folge eines eiweißarmen Wasserabstroms aus der Blutbahn, sondern muß zum größten Teil auf eine absolute Vermehrung des Gesamtserumeiweißes bezogen werden.

Über die verschiedenen Möglichkeiten, wie es zu diesem Eiweißstrom in die Gefäßbahn kommen kann, ist schon in der ersten Mitteilung gesprochen worden. Am wahrscheinlichsten wurde angenommen, daß die Purinkörper spezifisch sekretionssteigernd auf die Organe (Leber? Reticulo — endothelialer Apparat?) wirken, welche das Bluteiweiß bilden. Das sind aber nur Vermutungen.

Die Versuche sind wieder ein Beleg dafür, daß man aus der Serumeiweißkurve allein keine Schlüsse auf die Wasserbewegungen zwischen Blut und Geweben machen kann. Deshalb haben auch die Schlüsse, die Veil und Spiro aus ihren Refraktometerwerten und Serumkochsalzbestimmungen auf das Wesen der Purinkörperwirkung gezogen haben, etwas Unvollständiges.

Veil und Spiro fanden in ihren Versuchen ein Ansteigen der Refraktometerwerte und ein Sinken der Serumkochsalzwerte nach Puringaben und schlossen daraus auf einen Abstrom kochsalzreichen Wassers aus der Gefäßbahn durch die renalen und pararenalen Gefäße.

Die Tatsache, daß eine wiederholte Puringabe keinen diuretischen Effekt mehr hat, schien ihnen dadurch erklärt, daß die

Vorräte des Blutes an harnfähigem Wasser und Salz durch die vorangehenden Gaben erschöpft wurden.

In meinen Versuchen zeigte sich nun bei der Erythrocytenbestimmung, daß ein Wasserabstrom aus der Blutbahn, wenn überhaupt, so in der Regel nur zu Beginn der Purinwirkung vorhanden war, während später wieder ein oft überschießender Wassereinstrom erfolgte. Man muß sehr vorsichtig sein, die Veränderungen im Wassergehalt des Gesamtblutes in Beziehung zur Diurese zu setzen, ebenso wie man das Geschehen zwischen Geweben und Blut, also in dem pararenalen Gefäßgebiet, nicht mit dem Geschehen in den Nierengefäßen vergleichen darf (Magnus[1]). Veil selbst ist es, der vor allem gezeigt hat, daß auch bei eingedicktem Blut eine reichliche Diurese vorhanden sein kann und der andererseits das Wort vom »Ödem des Blutes« geprägt hat und die Unabhängigkeit einer Wasseranreicherung im Blut von einer renalen Insuffizienz der Wasserausscheidung gelehrt hat. Durch die Eindickung des Blutes, die nach Puringaben auftritt, kann man die Beobachtung von dem Ausbleiben der Wirkung bei wiederholter Theocingabe beim Normalen nicht erklären; sondern diese Beobachtung findet ihre Erklärung in dem Zustand der Gewebe, welcher für die Regulation der Diurese entscheidend ist.

Bei der ersten Theocingabe geben die Gewebe ebenso wie beim Schwitzen ihren Überschuß an Wasser und Salzen her und eine danach folgende Gabe hat keine Wirkung mehr. Ein sehr kräftiges Mittel wie Novasurol vermag auch dann noch den Körper zu entchloren und einen weiteren Gewichtssturz herbeizuführen, und zwar ohne daß im Blut sich dies alles besonders bemerkbar macht[2]). Das Blut hat das Bestreben, seine Zusammensetzung möglichst konstant zu halten. Überschüssig in dasselbe hineingelangte Substanzen (Wasser und Salze) werden an die Gewebe abgegeben und durch die Nieren ausgeschieden. Die Gewebe arbeiten dabei momentan viel schneller und sie sind die Hauptregulatoren für die Blutzusammensetzung. Sie bilden große Depots, die große Mengen Wasser, Kochsalz und Harnstoff aufnehmen können, ohne daß sich im Blut eine Vermehrung dieser Substanzen nachweisen läßt. Die Nieren regulieren dann wieder die Zusammensetzung der Gewebe. Die Ausscheidung einer in den Geweben deponierten Substanz durch die Nieren braucht sich im Blut nicht bemerkbar zu machen und

---

1) Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 45.

2) Ausführliche Mitteilung erfolgt später.

es kann der Blutspiegel der betreffenden Substanz sogar sinken, wie es Veil beim Wasserversuch zeigte.

Es fehlen uns bisher noch die Handhaben, um aus der Blutuntersuchung Schlüsse auf die Diurese zu machen. Wir wissen zu wenig über die Bindung und über die wohl hauptsächlich von dieser abhängige Harnfähigkeit des Wassers. Hier müssen neue Versuche einsetzen, zu denen Ellinger ja schon den Weg gewiesen hat.

Als Resultat unserer Untersuchungen über die Wirkung der Diuretika der Purinreihe auf den Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben soll vorerst folgendes festgehalten werden:

Die geprüften Purinkörper: Theocin, Theophyllin, Euphyllin hatten eine erhebliche Wirkung auf den Austausch zwischen Geweben und Blut. Dabei kam es in der Regel zunächst zu einem Abstrom von Wasser aus dem Blut, dem dann bald wieder ein oft überschießender Einstrom folgte. Eine besondere Wirkung hatten die geprüften Purinkörper auf das Serumeiweiß. Dieses nahm in oft sehr erheblichem Maße zu und es mußte beim Vergleich mit den Erythrocytenwerten dieses Ansteigen auf eine absolute Vermehrung des Serumeiweiß bezogen werden. Auch beim entnierten Tier war diese Wirkung auf das Serumeiweiß sehr ausgesprochen. Die Purinkörper führten also zu einem Eiweißeinstrom in das Blut.

Die Wirkung auf die Serumkochsalzwerte war gering und nicht gleichmäßig.

Die Erklärung der Purindiurese ist nicht durch derartige quantitative Bestimmungen der Blutwerte und ihrer Änderungen zu gewinnen. Für die Purindiurese ist bestimmend neben dem Zustand der Niere vor allem der Zustand der Gewebe, die Füllung der Gewebsdepots mit Wasser und Salzen und die Bindung des Wassers im Blut und in den Geweben.

XVIII.

Aus dem Institut für vegetative Physiologie und dem pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quer gestreifter Muskeln.

Von

Otto Riesser und S. M. Neuschloß.

I. Über die durch Azetylcholin bewirkte Erregungskontraktur des Froschmuskels und ihre antagonistische Beeinflussung durch Atropin, Novokain und Kurare.

(Aus dem Institut für vegetative Physiologie der Universität Frankfurt a. M.)

Von

Otto Riesser.

(Mit 13 Kurven.)

Eine Anzahl von Untersuchungen, die wir in den letzten 2 Jahren teils zusammen, teils in gegenseitiger Anregung ausführten, sollen in den nachfolgenden Arbeiten unter gemeinsamem Titel veröffentlicht werden. Obwohl von verschiedenen Richtungen her unternommen und mit wechselnden Methoden durchgeführt, haben sie doch alle eine Reihe gemeinsamer Grundgedanken und Ziele, die in den Worten: Kontraktur, Tonus und vegetative Innervation der Skelettmuskeln kurz angedeutet seien. Die Reihenfolge der Veröffentlichung konnte aus äußeren Gründen der zeitlichen Entstehungsfolge dieser Untersuchungen nicht entsprechen. Um so notwendiger wird es sein, am Schluß dieser Reihe in einer besonderen Abhandlung die theoretische Deutung unserer Ergebnisse zusammenzufassen.

Unter den mannigfachen Kontrakturerscheinungen der quer gestreiften Skelettmuskeln lassen sich drei Hauptgruppen unterscheiden. In die erste gehören diejenigen Kontrakturen, die beim Eintauchen

der Muskeln in Säuren oder Alkalien durch die quellende Wirkung der H- bzw. OH-Ionen hervorgerufen werden können. Von diesen Fällen, die als ziemlich grobe Eingriffe in die Lebenstätigkeit des Muskelgewebes besten Falles Modelle physiologischer Vorgänge darstellen können, soll hier ganz abgesehen werden. Wesentlich bedeutsamer ist die zweite Gruppe, die man als die Gruppe der physiologischen Säurekontrakturen zusammenfassen könnte. Auch hier handelt es sich letzter Linie um eine Säurequellung. Die wirksamen Säuren sind indessen im Muskelstoffwechsel selbst gebildet, es sind Milchsäure und Phosphorsäure als Spaltprodukte des Laktacidogens, der von Embden aufgefundenen, vielleicht mit der Hexosediphosphorsäure identischen Betriebssubstanz des Muskels. Typen dieser Kontrakturengruppe sind die Wärmestarre, die Totenstarre und auch die Ermüdungskontraktur. Wir werden in den späteren Mitteilungen die Kontrakturwirkungen zweier Muskelgifte behandeln, die, obwohl im Mechanismus durchaus verschieden, dennoch den physiologischen Säurekontrakturen zuzurechnen sind. Dieser ganzen Gruppe ist noch Eines gemeinsam, daß sie alle durch eine Störung des normalen Laktacidogen-Stoffwechsels zustande kommen.

Ein dritter Typus der Muskelkontraktur ist es, den wir in den beiden ersten Mitteilungen in einigen Beispielen darstellen werden. Es handelt sich um eine Muskelkontraktur, die, durch gewisse Gifte hervorgerufen, anscheinend, soweit unsre bisherigen Beobachtungen es feststellen lassen, mit dem Laktacidogenstoffwechsel und der Säurekontraktur nichts zu tun hat. Wenn auch dies vorläufig nur mit Vorbehalt ausgesprochen werden kann, so ist um so entschiedener als kennzeichnendes Merkmal dieser Kontrakturform hervorzuheben, daß sie an die Erregung eines bestimmt lokalisierten, »neuromuskulären« Substrates des Muskels gebunden ist, eines Elementes, das wir im Anschluß an Langley, wenn auch in abweichender Deutung seiner Natur, als »rezeptive Substanz« bezeichnen wollen. Wir nennen diesen Typus die Erregungskontraktur: Und während die vorgenannte Gruppe der physiologischen Säurekontrakturen regelmäßig auf Störung normaler Stoffwechselvorgänge beruht, so handelt es sich bei der durch gewisse Gifte ausgelösten Erregungskontraktur allem Anschein nach um die Nachahmung eines normalen Vorganges.

Diese zum Teil vorgreifenden Bemerkungen müssen zur Einführung genügen, wenn wir nicht schon an dieser Stelle in das vielgestaltige Problem von Kontraktur und Tonus hineingeraten wollen, das besser erst im Anschluß an die Darstellung der experimentellen Ergebnisse zusammenhängend zu erörtern ist. Aber sie deuten immerhin

die Richtung der Versuche an, zugleich die Arten der angewandten Methoden, die neben der Registrierung der Erscheinungen, die Messung gewisser Stoffwechselvorgänge, die Untersuchung der Wirkung und Gegenwirkung bestimmt charakterisierter Gifte und nicht zuletzt die Erforschung des kolloidchemischen Wirkungsmechanismus dieser Gifte im Hinblick auf ihre typische Muskelwirkung umfaßt.

In Untersuchungen an überlebenden weißen und roten Kaninchenmuskeln habe ich vor kurzem[1]) Beiträge für die Frage nach der Existenz einer vegetativen Innervation der Skelettmuskeln zu erbringen gesucht. Die Versuche konnten eine Antwort auf die gestellte Frage nicht liefern, obwohl sie einige typische Unterschiede im pharmakologischen Verhalten der beiden Muskelarten aufdeckten. Es schien, als ob gerade diejenigen Substanzen, deren Wirkungen am meisten interessieren mußten, von außen nicht in den Muskel einzudringen vermögen. Es ist allerdings auch möglich, daß in einem Teil der Versuche mit zu geringen Konzentrationen gearbeitet wurde, und ich halte es für wahrscheinlich, daß unter Berücksichtigung seither gewonnener Erfahrungen jene Untersuchungsmethodik sich wesentlich fruchtbarer erweisen wird. Seither hatte ich zunächst eine größere Reihe von Durchströmungsversuchen am Frosch und an der Kröte angestellt. Unter den hierbei gewonnenen Erfahrungen interessierte am meisten die reversible Kontraktur, die bei Zusatz von Cholin-Chlorhydrat zur Durchströmungsflüssigkeit, besonders schön am Krötenmuskel, auftrat. Böhm[2]) hat schon im Jahre 1908 die Kontraktur erregende Wirkung des Cholins auf den Froschmuskel erwähnt.

In erneuter Bearbeitung dieser Probleme hatten wir schon vor längerer Zeit begonnen, die Wirkung einer Reihe von Giften auf den in Ringerlösung suspendierten Froschmuskel zu bearbeiten. Vor allem gingen wir an das Studium der Wirkung des Azetyl-Cholins. Durch die Arbeiten von Hunt und de Taveau[3]), von Guggenheim und Löffler[4]) sowie von Dale und seinen Mitarbeitern[5]) wissen wir, daß dieses Gift um das Vielfache stärker wirkt, als das einfache Cholin, und seine elektiv parasympathisch erregende Wirkung ist

1) Pflügers Archiv 1921, Bd. 190, S. 137.

2) Dieses Archiv 1908, Bd. 58, S. 265.

3) Journ. of pharmacol. and experim. therap. 1909, vol. 1, p. 303. — Hunt, Ebenda 1915, Bd. 7, S. 301. Vgl. auch Amer. Journal of physiol. 1918, vol. 45, p. 197 und 231.

4) Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 74, S. 209.

5) Dale and Ewins, Journal of physiol. 1914, vol. 48. — Dale and Richards, Ebenda vol. 52. — Dale, Journ. of pharmacol. and experim. therap. 1914, vol. 6, p. 147.

insbesondere auch an glatten Muskeln, an denen es selbst in äußerster Verdünnung noch Kontraktur erregt, sichergestellt. Die ersten, mit einem von uns selbst hergestellten wenig befriedigenden Präparate angestellten Versuche an Froschmuskeln ergaben kein positives Resultat. Daß wir dennoch auf dem rechten Wege waren, zeigte sich jedoch, als ich durch das liebenswürdige Entgegenkommen der Firma Chemische Werke Grenzach in den Besitz eines sehr schönen, krystallisierten Präparates von reinem Azetylcholin-Chlorhydrat kam, mit dem die im Folgenden dargestellten Ergebnisse erhalten werden.

Die Versuche wurden an den Gastrocnemien von Fröschen und Kröten ausgeführt. Das bei weitem beste Objekt waren Temporarien. Daneben reagierten auch Kröten gut, während Eskulenten sich als weniger geeignet erwiesen, am wenigsten in den Sommermonaten. Die Muskeln wurden in zwei Apparaten suspendiert, wie sie Kopyloff[1]) in Bethes Laboratorium benutzte. Durch die Ringerlösung perlte Sauerstoff. Die Reizung erfolgte direkt durch Öffnungsinduktionsschläge eines Schlitteninduktoriums. Der die isotonischen Zuckungen registrierende Hebel war mit 10 g nahe der Achse belastet.

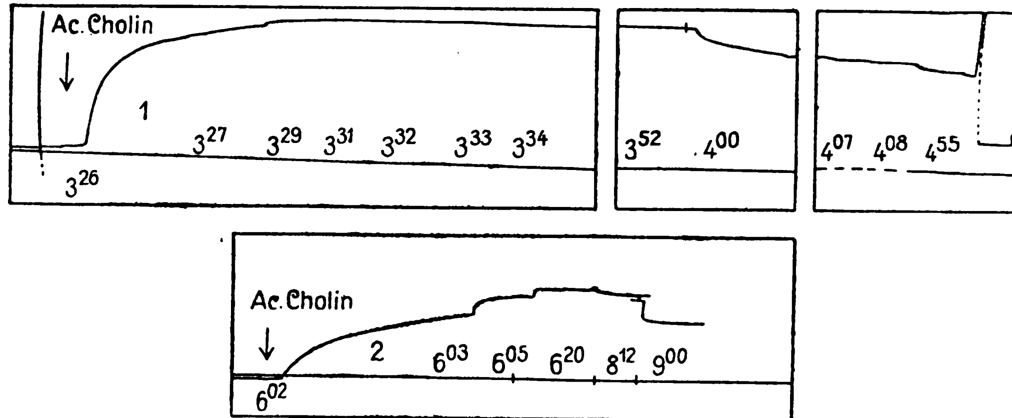
A. Die Wirkung des Azetylcholins auf den Froschmuskel.

Nachdem in Ringerlösung die maximale Reizgröße festgestellt war, wurde gegen eine mit Azetylcholin-Chlorhydrat 1 : 100000 versetzte Ringerlösung gewechselt. Fast sofort zieht sich der Muskel zusammen, zuerst schnell, dann langsamer. $^9/_{10}$ der Kontraktionshöhe wurden meist schon in den ersten Sekunden erreicht. Ist der Muskel schon etwas geschädigt, so erfolgt der Anstieg langsamer, die Kurve ist weniger steil. Bei Krötenmuskeln wurden häufig besonders starke Verkürzungen erzielt. Während bei Fröschen in der Regel die Verkürzung längere Zeit unvermindert anhält, beginnt bei der Kröte meist sehr bald ein zuerst schnelleres, dann langsamer werdendes Erschlaffen, bis in einer mittleren Lage, die immer noch einer sehr starken Verkürzung entspricht, eine Dauerlage erreicht ist. Die Höhe der Kontraktion übertrifft bei Kröten die maximale Höhe der Einzelzuckung meist erheblich.

In dem erreichten Verkürzungszustand vermag nun der Muskel stundenlang zu verharren (Kurve 1). Mitunter blieb er selbst über Nacht in Kontraktur, in anderen Fällen trat ganz allmählich eine fortschreitende Erschlaffung ein, so daß nach einer Reihe von Stunden

1) Pflügers Archiv 1913, Bd. 152, S. 219.

in der Giftlösung selbst die Kontraktur fast ganz verschwinden konnte. Immer aber, selbst bei noch so lange fortgesetzter Einwirkung des Giftes, blieb der Muskel in seiner Erregbarkeit gegenüber direkter Reizung ungeschwächt. In dieser Hinsicht nimmt das Azetylcholin eine Sonderstellung ein, da alle sonst bekannten, Kontraktur erregenden Substanzen mehr oder weniger bald auch die Erregbarkeit zu schädigen pflegen.

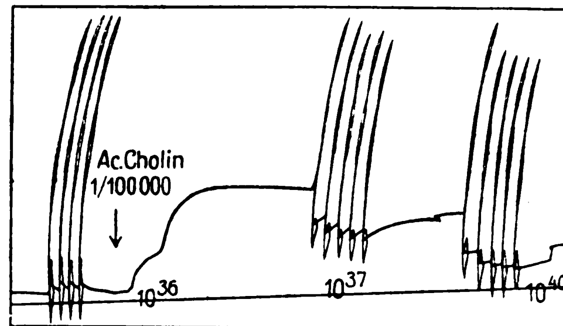


Kurve 1. Temporaria, ♂. 17. VI. 1921. Zeitlicher Verlauf der Azetylcholin-Kontraktur. *1* Frischer Muskel, von $3^h\,26'$—$4^h\,55'$. Danach »Durchreißen« mit einer Reizung. *2* Derselbe Muskel nach 1 stündigem Auswaschen in Ringerlösung, von $6^h\,02'$—$9^h\,00'$.

Reizt man den Muskel während des Anstieges der Kontraktur, so wird die Verkürzung beschleunigt. Hat er die höchste Höhe erreicht, so setzt sich die Zuckung mit beträchtlicher Höhe auf die Kontraktur auf. In späteren Stadien indessen bewirken Reize ein »Durchreißen«, wie ich es kurz nenne, d. h.: der mit dem Gewicht belastete, herabfallende Hebel überwindet den Widerstand der Kontraktur und die Fußpunktslinie liegt nun mehr oder weniger tief unter der vorher erreichten Kontrakturhöhe (Kurve 2). Durch mehrere Reize hintereinander kann man so den größten Teil der Kontraktur vernichten. Nach der Reizung steigt dann der Hebel wieder an, ohne daß jedoch die Höhe der ersten Kontraktion auch nur annähernd erreicht würde.

Wechselt man in irgendeinem Stadium der Giftwirkung gegen reine Ringerlösung, so beginnt fast sofort die Wiederverlängerung des Muskels, der Hebel sinkt herab und innerhalb weniger Minuten ist der Muskel vollständig erschlafft. Eine Veränderung der Kurvenform unter der Wirkung des Azetylcholins habe ich nicht feststellen können. Man kann die Azetylcholin-Kontraktur anscheinend beliebig

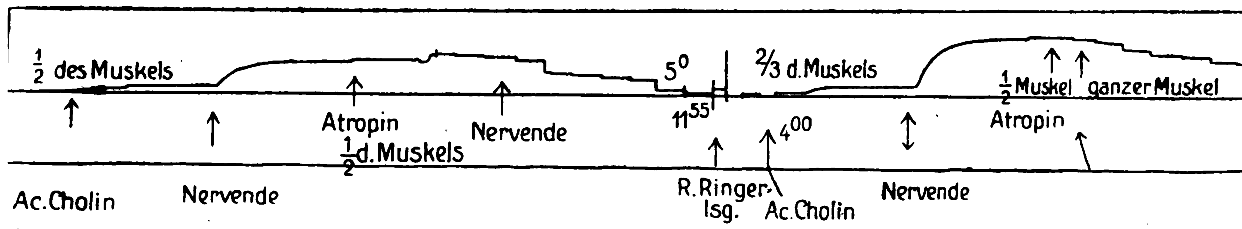
oft erzeugen und wieder beseitigen, solange der Muskel überhaupt erregbar ist. Zwar sind die späteren Kontraktionen meist weniger



Kurve 2. Temporaria. Demonstration der Wirkung von Reizen auf die Azetylcholin-Kontraktur. Man beachte das Wiederansteigen nach dem »Durchreißen«.

steil und hoch, doch habe ich bei der Kröte auch das Umgekehrte beobachtet. So in einem Versuche, bei dem noch am nächsten Morgen eine Azetylcholin-Kontraktur auftrat und zwar intensiver als am Tage vorher.

Eine Beobachtung, die für das Verständnis der Azetylcholin-Kontraktur von wesentlicher Bedeutung wurde, konnte gleich in den ersten Versuchen gemacht werden. Ließ man nämlich, wie dies stets geschah, die Giftlösung mittels einer Pipette am Rande des Gefäßes einlaufen, so konnte man sehr deutlich erkennen, wie erst in dem Augenblick die schnelle Zusammenziehung eintrat, wenn die von unten aufsteigende Lösung das oberste Ende des Gastrocnemius erreichte, die Gegend nämlich, in der der Nerv eintritt. In einer großen Zahl von Untersuchungen wurde diese Beobachtung immer wieder bestätigt. Man kann z. B. den Muskel bis zu $^2/_3$ seiner Länge in die Lösung einsenken (Kurve 3), ohne daß mehr als eine minimale Kontraktion eintritt. Läßt man sie aber weiter ansteigen, bis auch



Kurve 3. Temporaria. Demonstration des Angriffs der Azetylcholin-Wirkung am oberen, Nerveneintritts-Ende des Muskels. Die erste kleine Erhebung entspricht dem Eintauchen der unteren Hälfte bzw. der unteren $^2/_3$ des Muskels. Bei »Nervende« berührt die Giftlösung das oberste Drittel des Muskels.

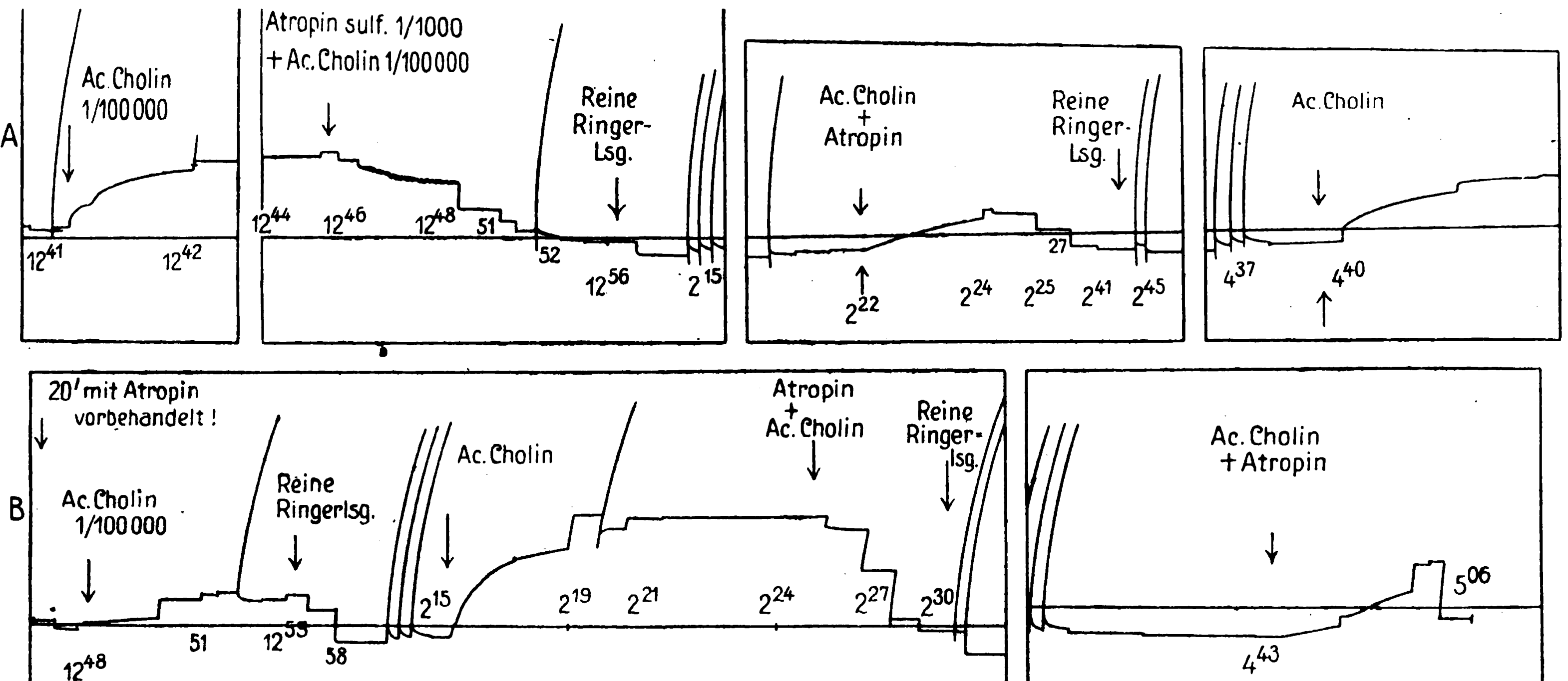
das obere Drittel bedeckt ist, so tritt im gleichen Augenblick die schnelle Zusammenziehung ein. Auch läßt sich leicht zeigen, daß bei umgekehrter Aufhängung des Muskels, wenn also das Nervenende nach unten gewendet ist, das Eintauchen des untersten Endes, etwa $^1/_5$ der Muskellänge entsprechend, maximale Kontraktion hervorruft, die durch vollständiges Eintauchen des Muskels nicht weiter verstärkt werden kann. Ich habe daher in der Mehrzahl aller späteren Versuche, um die Angriffsstelle tunlichst zu schonen, den Gastrocnemius mit einem Stückchen Femur präpariert, an dem er ansetzt, und meist auch noch den Nerv in Länge von 1—2 cm mit daran gelassen. Es ließ sich nun weiterhin mit Sicherheit feststellen, daß Eintauchen des Nerven selbst keine Kontraktur bedingt; es wandert also das Gift nicht etwa am Nerven entlang. Setzt man aber einen Tropfen der Ringer-Azetylchloridlösung 1 : 100000 auf die Stelle des Nerveintritts, so tritt sofort Zusammenziehung des Muskels ein. Es ergibt sich also genau die gleiche Erscheinung, die Langley bei der Nikotinkontraktur beobachtete und die ihn, im Zusammenhang mit anderen Beobachtungen, zu der Annahme einer besonderen »rezeptiven Substanz« als der Angriffsstelle des Nikotins führten.

B. Der Antagonismus von Azetylcholin und Atropin.

Die Tatsache, daß Azetylcholin als spezifisch parasympathisch erregendes Gift erwiesen ist, machte es notwendig, zu prüfen, wie sich Atropin, als typisch parasympathisch lähmendes Gift, gegenüber der Azetylcholinkontraktur verhält. Es zeigte sich ein klarer Antagonismus der beiden Gifte (s. Kurve 4 und 5).

Bringt man den auf der Höhe der Azetylcholinkontraktur befindlichen Muskel in eine Ringerlösung, die außer Azetylcholin in der Konzentration 1 : 100000[1]) auch Atropin. sulfur. 1 : 1000 enthält, so beginnt die Erschlaffung fast augenblicklich. Der Hebel sinkt erst schnell, dann langsamer herab, und innerhalb weniger Minuten ist schon der größte Teil der Kontraktur geschwunden. Geringere Atropindosen als 1 : 1000 sind weniger wirksam, auch scheint es Empfindlichkeitsunterschiede verschiedener Muskeln zu geben. Bringt man den unter Atropinwirkung erschlafften Muskel wieder in Ringer-Azetylcholinlösung ohne Atropin, so zieht er sich nicht zusammen. Wäscht man ihn aber mit reiner Ringerlösung $^1/_2$ Stunde, besser eine

1) Es handelt sich stets um das Hydrochlorid. Ebenso habe ich auch Atropin und später Novokain der Kürze wegen statt Atropin. sulfur. und Novocain. hydrochloricum geschrieben.

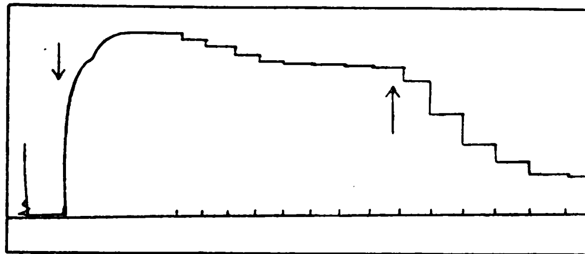


Kurve 4. Temporaria. 13. V. 1921.

Muskel A. 12^h 41′ macht Azetylcholin 1 : 100 000 kräftige Kontraktur, die
12^h 46′ durch Atropin. sulfur. 1 : 1000 + Azetylcholin 1 : 100 000 in wenigen Minuten beseitigt wird.
12^h 56′—2^h 21′ Auswaschen mit reiner Ringerlösung.
2^h 22′ macht Azetylcholin 1 : 100 000 + Atropin. sulfur. 1 : 1000 zuerst geringe Kontraktur, die in wenigen Minuten von selbst wieder verschwindet.
2^h 41′—4^h 39′ Auswaschen in reiner Ringerlösung.
4^h 40′ macht Azetylcholin 1 : 100 000 wieder gute Verkürzung.

Muskel B. Nach 20 Minuten Vorbehandlung mit Atropin. sulfur. 1 : 1000 macht um
12^h 48′ Azetylcholin 1 : 100 000 geringfügige Kontraktur.
12^h 55′—2^h 14′ Auswaschen mit reiner Ringerlösung. Danach wirkt
2^h 15′ Azetylcholin 1 : 100 000 stark. Die Kontraktur wird um
2^h 24′ durch Atropin. sulfur. 1 : 1000 + Azetylcholin 1 : 100 000 in wenigen Minuten beseitigt.
2^h 30′—4^h 42′ Auswaschen mit reiner Ringerlösung. Danach bewirkt
4^h 43′ Atropin. sulfur. 1 : 1000 + Azetylcholin 1 : 100 000 zunächst mäßige Kontraktur, die nach wenigen Minuten von selbst wieder verschwindet.

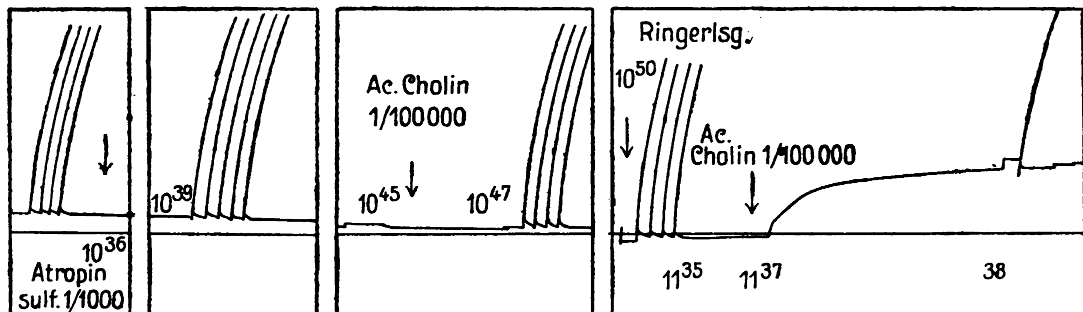
ganze Stunde lang aus, so bewirkt Azetylcholin wieder kräftige Zusammenziehung. Bringt man den Muskel, statt in Azetylcholin allein, in



Kurve 5. Kröte. Bei ↓ Muskel in Azetylcholin 1:100 000. Bei ↑ in Atropin 1:1000 + Azetylcholin 1:100 000. Jeder Punkt der Basislinie entspricht 1 Minute. Trommel jedesmal mit Hand weiter gerückt mit Ausnahme der 1. Minute.

eine Lösung, die daneben auch noch Atropin in der angegebenen Konzentration enthält, so beobachtet man, daß der Muskel sich zuerst zusammenzieht, wenn auch wesentlich weniger intensiv als in Azetylcholin allein, daß aber schon innerhalb der ersten Minuten die Erschlaffung in der Lösung selbst eintritt. Es tritt also offensichtlich das Azetylcholin schneller an die rezeptive Substanz, als das Atropin, das nun, seinerseits nachfolgend, die durch das Azetylcholin zuerst ausgelöste Verkürzung wieder beseitigt. Läßt man den Muskel nun wieder 1 Stunde in reiner Ringerlösung, so bekommt man mit Azetylcholin erneut eine typische Kontraktur.

Zeigt schon diese Versuchsanordnung den Antagonismus der beiden Gifte in klarer Weise, so läßt er sich in folgender Art noch schöner demonstrieren (Kurve 4 und 6). Behandelt man nämlich den



Kurve 6. Temporaria, ♀. 11. V. 1921.
10^h 36′ Muskel in Atropin. sulfur. 1:1000.
10^h 39′ Zuckungshöhe ein wenig gesteigert.
10^h 45′ Azetylcholin 1:100 000 ist unwirksam.
10^h 50′—11^h 36′ Auswaschen mit reiner Ringerlösung.
11^h 37′ Azetylcholin 1:100 000 macht starke Verkürzung.

Muskel zuerst mit Atropin. sulfur. 1 : 1000 während 15—20 Minuten, so wird seine Erregbarkeit gar nicht geschädigt und irgendeine Wirkung des Atropins läßt sich nicht erkennen, es sei denn eine nicht immer auftretende kleine Steigerung der Zuckungshöhe. Bringt man den Muskel dann in die Ringer-Azetylcholinlösung, so tritt überhaupt keine Kontraktur, mitunter allenfalls eine sehr geringe ein. Wäscht man danach mit reiner Ringerlösung 1 Stunde lang aus, so macht nunmehr Azetylcholin eine typische, starke Kontraktur, die nun ihrerseits wieder durch Atropin + Azetylcholin aufgehoben wird. Man kann so an zwei Gastrocnemien einer Temporaria hintereinander alle möglichen Kombinationen der Gegenwirkung der beiden Gifte mit der Sicherheit eines Vorlesungsversuches darstellen.

Damit ist der Antagonismus des Azetylcholins und des Atropins am Skelettmuskel erwiesen. Zugleich ist gezeigt, daß ein parasympathisch erregendes Gift eine Dauerkontraktur auszulösen vermag und daß diese Erregung an der »rezeptiven Substanz«, d. h. an gewissen Erregungsempfängern lokalisiert ist, die in der Gegend der Nerveintrittsstelle am Muskel verteilt sind. Weiterhin weisen uns diese Versuche eine klare Wirkung des Atropins am Skelettmuskel auf, die bisher unbekannt war und die allerdings sich nur dann geltend macht, wenn vorher eine Erregungskontraktur bestand.

Nicht erwiesen ist, ob der genaue Angriffspunkt des Atropins am Muskel der gleiche ist, wie der des Azetylcholins. Wir müssen mehr und mehr mit dem Gedanken vertraut werden, daß viele Gifte sicher, selbst in kleinsten Dosen, verändernd auf den physikalisch-chemischen Zustand der Muskelkolloide wirken. Es wäre also möglich, daß die lähmende Wirkung des Atropins gegenüber der Azetylcholinkontraktur nicht am Ort der Wirkung des Azetylcholins, der »rezeptiven Substanz«, sondern an der Muskelsubstanz selbst angreift, indem es diese zur Kontraktion unfähig macht, daß also das Atropin nicht direkt am Erregungsorgan, sondern indirekt am Erfolgsorgan antagonistisch zum Azetylcholin wirkt. Diese Möglichkeit wird nicht dadurch ausgeschlossen, daß das Atropin die direkte elektrische Erregbarkeit des Muskels unbeeinträchtigt läßt. Denn es ist sehr wohl möglich, daß die Azetylcholinkontraktur Funktion eines anderen Bestandteiles der Muskelfaser, vielleicht des Sarkoplasma, ist, als die schnelle Zuckung, die wir als Ausdruck der Fibrillenverkürzung und -Erschlaffung betrachten. Es wäre also denkbar, daß Atropin die Kontraktursubstanz, das Sarkoplasma, direkt verändert, ohne doch die Kontraktilität der Fibrillen wesentlich zu beeinflussen. Versuche,

diese Frage zu entscheiden, haben bisher noch zu keinem klaren Ergebnis geführt.

Natürlich gilt die gestellte Frage auch für die anderen noch zu beschreibenden antagonistischen Wirkungen von Giften gegenüber der Azetylcholinkontraktur. Wir werden bei der Erörterung der Novokainwirkung weitere Gesichtspunkte zur Beurteilung dieses Problems kennen lernen.

Endlich wird durch die geschilderten Versuche die Annahme nahe gelegt, daß die als »rezeptive Substanz« von Langley bezeichneten, an den Nervendigungen lokalisierten Apparate mit dem parasympathischen Nervsystem in Beziehung stehen. Auf diese Apparate wirken, so könnte man annehmen, Gifte vom Typus des Azetylcholins genau so erregend, wie es normalerweise die in den Nerven verlaufenden Impulse tun. Die Tatsache, daß diese Apparate nach Nervdurchschneidung nicht degenerieren, hat Langley zu der Annahme geführt, daß es sich um Bestandteile des Muskels, nicht um solche der Nerven handle. Denkbar wäre es aber auch, obwohl anatomische Anhaltspunkte hierfür durchaus fehlen, daß diese (vielleicht parasympathischen) Nerven im Muskel selbst trophische Zentren haben und daß eben diese Elemente als »rezeptive Substanz« die Angriffsstellen sowohl der Giftwirkung wie auch der nervösen Erregung sind. Es wäre nicht das erstemal, daß die pharmakologische Analyse der anatomischen Forschung vorgriffe.

C. Der Antagonismus des Azetylcholins und des Novokains.

Im Jahre 1916 beschrieben E. Meyer und Weiler[1]) die Wirkung von Novokaininjektionen auf den tetanusstarren Muskel eines Patienten. 10—15 ccm einer 1%igen Lösung, in den starren Muskel injiziert, hoben die Kontraktur vollständig auf. Da Kurare, allerdings in erheblich geringeren Konzentrationen angewandt, unwirksam blieb und auch die motorische und sensible Lähmung durch Lumbalanästhesie die Kontraktur nicht zu heben vermochte, so schlossen die Autoren, daß das Novokain an Apparaten angreife, die zum Muskel gehören, mit der motorischen Innervation nichts zu tun haben und daß dies eben dieselben Apparate seien, deren Erregung die Starre bedinge. Sie verwiesen in diesem Zusammenhang auf die von Boeke nachgewiesenen vegetativen Nervendigungen im Muskel. Gegenüber einer Kritik von A. Fröhlich und H. H. Meyer[2]), die eine komplette

1) Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1525.
2) Ebenda 1917, S. 289.

Lähmung sowohl der sensiblen wie der motorischen Endapparate im Muskel durch die von E. Meyer angewandten hohen Novokaindosen annahmen und den Beweis für die nicht zentralmotorische Innervation des tetanusstarren Muskels für nicht erbracht hielten, brachten E. Meyer und Weiler[1]) neue Argumente und experimentelle Begründungen ihrer Anschauungen vor. Sie wiesen vor allem nach, daß die von ihnen angewandten Novokaindosen die indirekte Erregbarkeit nicht aufhoben. Einen neuen Gesichtspunkt brachten die Untersuchungen von Liljestrand und Magnus[2]) in diese Kontroverse. Sie zeigten, daß Novokaininjektion nicht nur, wie sie im Tierversuch bestätigen konnten, die Tetanusstarre, sondern auch die Enthirnungsstarre aufhebt, und daß es ganz allgemein auch den normalen Muskeltonus zum Verschwinden bringt. Indem sie sich auf den Boden der Sherringtonschen Theorie vom propriozeptiven, tonischen Reflex stellen, deuten diese Forscher ihre und E. Meyers Befunde als die Folge einer lähmenden Wirkung des Novokains auf die sensiblen Nerven der Muskeln, wodurch der rezeptive, afferente Teil des Reflexbogens ausgeschaltet werde.

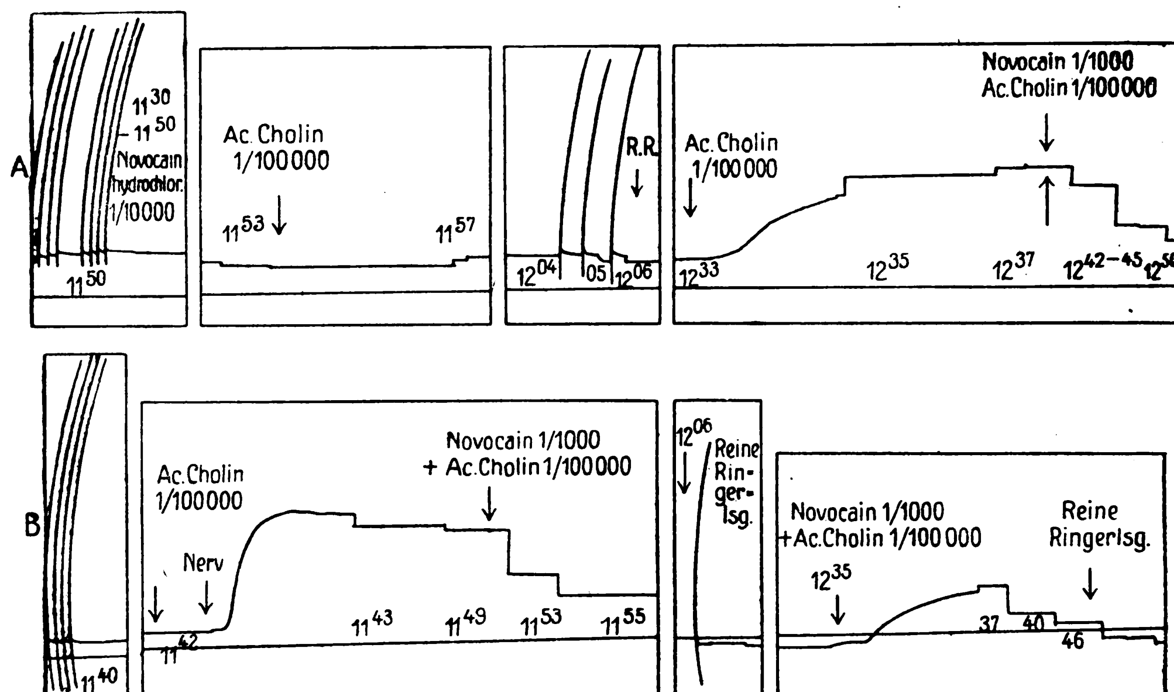
Im Hinblick auf diese interessante Frage schien es wichtig, zu prüfen, wie sich Novokain gegenüber der Azetylcholinkontraktur am isolierten Muskel verhält.

Über die Wirkung des Kokains auf den Skelettmuskel sind die bisherigen Angaben wenig einheitlich und charakteristisch. Eine Angabe von Mosso[3]), daß Kokain eine reversible Lähmung des isolierten Froschmuskels zustande bringe, scheint ganz in Vergessenheit geraten zu sein. In meinen Versuchen konnte ich wiederholt feststellen, daß Novokain hydrochloric. in Konzentration 1 : 1000 innerhalb etwa 1 Stunde zu vollständiger Lähmung des Muskels ohne Kontrakturerscheinungen führt. Bringt man den Muskel sodann in Ringerlösung, so erholt er sich langsam und seine Erregbarkeit kehrt vollständig wieder. Man kann diese Erscheinungsfolge am gleichen Muskel wiederholt hervorrufen. Während nun die motorische Lähmung sehr langsam eintritt, ergibt sich eine sofortige Wirkung auf die Azetylcholinkontraktur.

In der Tat wirkt das Novokain genau so auf die Azetylcholinkontraktur wie das Atropin (Kurve 7 und 8). Auf der Höhe der Kontraktur bringt es sie zum schwinden, nach vorheriger Einwirkung auf den Muskel während etwa 20 Minuten macht es die

1) Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1569.
2) Pflügers Archiv 1919, Bd. 176, S. 168.
3) Ebenda 1890, Bd. 47, S. 567.

nachfolgende Behandlung mit Azetylcholin vollständig unwirksam oder nahezu vollständig. Man kann daher mit Novokain hydrochlor.



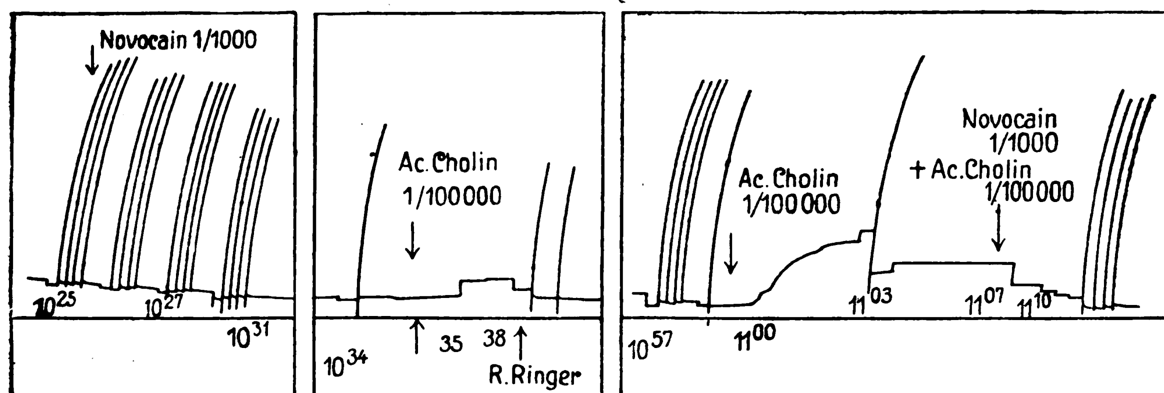
Kurve 7. Temporaria, ♂. 16. V. 1921.

Muskel A. 11^h 30′—11^h 50′ in Novocain. hydrochlor. 1 : 1000. Erregbarkeit nicht geschädigt.
11^h 53′ ist Azetylcholin 1 : 100 000 wirkungslos.
12^h 05′—12^h 32′ Auswaschen in reiner Ringerlösung.
12^h 33′ bedingt Azetylcholin 1 : 100 000 starke Kontraktur; diese wird um
12^h 37′ durch Novocain. hydrochlor. 1 : 1000 + Azetylcholin 1 : 100 000 innerhalb weniger Minuten behoben. Trommel läuft nur immer 1 Minute nach Zusatz des Azetylcholins. (Sonst wird sie jeweils in den angegebenen Intervallen ein Stückchen weiter gerückt.)

Muskel B. 11^h 40′ Maximalzuckungen.
11^h 42′ Azetylcholinkontraktur. Sie sinkt bis 11^h 49′ ein wenig ab.
11^h 50′ bewirkt Azetylcholin 1 : 100 000 + Novocain. hydrochlor. 1 : 1000 Erschlaffung innerhalb weniger Minuten.
12^h 06′—12^h 34′ Auswaschen in reiner Ringerlösung.
12^h 35′ macht Novocain. hydrochlor. 1 : 1000 + Azetylcholin 1 : 100 000 zuerst eine mäßige Verkürzung, die schon nach 2 Minuten spontan wieder verschwindet.

1 : 1000 und Azetylcholin genau die gleichen Versuchsreihen anstellen wie mit Atropin. Daneben macht sich aber beim Novokain seine

lähmende Wirkung auf die kontraktile Substanz noch in gewisser Weise bemerkbar. Denn man kann beobachten, daß, wenn ein Muskel einmal durch Novokain vollständig gelähmt ist und danach in reine Ringerlösung gebracht wird, die Kontrakturerregbarkeit für Azetylcholin nicht eher wieder eintritt, als bis auch die motorische Erregbarkeit wiedergekehrt ist. Wir müssen also annehmen, daß in den späteren Stadien seiner Wirkung das Novokain die kontraktile Substanz in einer Weise beeinflußt, die sie sowohl für die elektrische Reizung wie für den durch Azetylcholin gesetzten Kontrakturreiz unerregbar macht. Demgegenüber steht die atropinartige Wirkung



Kurve 8. Temporaria, ♂. 16. V. 1921.

10^h 25′ Muskel in Novocain. hydrochlor. 1 : 1000.

10^h 35′ bei etwas herabgesetzter Erregbarkeit Azetylcholin 1 : 100 000 fast unwirksam.

10^h 38′—10^h 59′ Auswaschen in reiner Ringerlösung.

11^h 00′ Azetylcholin 1 : 100 000 macht starke Kontraktur; »Durchreißen« bei 11^h 03′.

11^h 07′ bedingt Novocain. hydrochlor. 1 : 1000 + Azetylcholin 1 : 100 000 Erschlaffung.

des Novokains in seinen ersten Wirkungsstadien, wodurch es zu einer Hemmung der Azetylcholinwirkung kommt, noch ehe die elektrische Erregbarkeit irgendwie geschädigt ist. Wenn wir also von diesen zwei Typen der antagonistischen Novokainwirkungen den ersten als eine Lähmung der kontraktilen Substanz selbst betrachten, so kann der zweite nur noch in einer Lähmung der rezeptiven Substanz bestehen. Nur dieser Typus interessiert uns hier und wir wollen feststellen, daß er mit dem Wirkungstypus des Atropins am Muskel übereinstimmt.

Wenn wir angesichts dieser Befunde auf die anfangs referierte Frage der Starrelösung durch Novokaininjektion zurückkommen, so

soll zwar die Frage nach der inneren Verwandtschaft von Azetylcholinkontraktur, Tetanusstarre und Tonus hier vorderhand nicht erörtert werden. Es muß aber zweifellos nunmehr in Betracht gezogen werden, daß das Novokain bei direkter Einwirkung auf den vom zentralen Nervensystem völlig getrennten Muskel eine Erregungskontraktur auszulösen vermag. Diese Art der Wirkung wird man auch den Ergebnissen von E. Meyer zugrunde legen, und es entfällt damit die Notwendigkeit, für unsere Versuche sogar die Möglichkeit, die Lösung der Kontraktur durch Unterbrechung eines Reflexbogens zu erklären. Damit würde die Deutung, die E. Meyer und Weiler ihren Resultaten gaben, die Zurückführung der Novokainwirkung auf eine direkte Beeinflussung muskulärer Apparate, wieder in den Vordergrund rücken, mit der Maßgabe, daß es sich nach unserer Anschauung um die Lähmung der »rezeptiven Substanz« handelt, die vielleicht ein Bestandteil des parasympathischen Systems ist.

D. Der Antagonismus von Azetylcholin und Kurare.

Wir haben festgestellt, daß Azetylcholin am Muskel gewisse Apparate, wahrscheinlich nervöser Natur, erregt, die zum mindesten örtliche Beziehungen zur Nerveintrittsstelle im Muskel haben. Es erhebt sich die Frage, ob und wie die Lähmung der motorischen Nervendigungen durch Kurare sich im Ablauf der Azetylcholinkontraktur geltend macht. Das Ergebnis einer größeren Zahl von Versuchen war eindeutig folgendes.

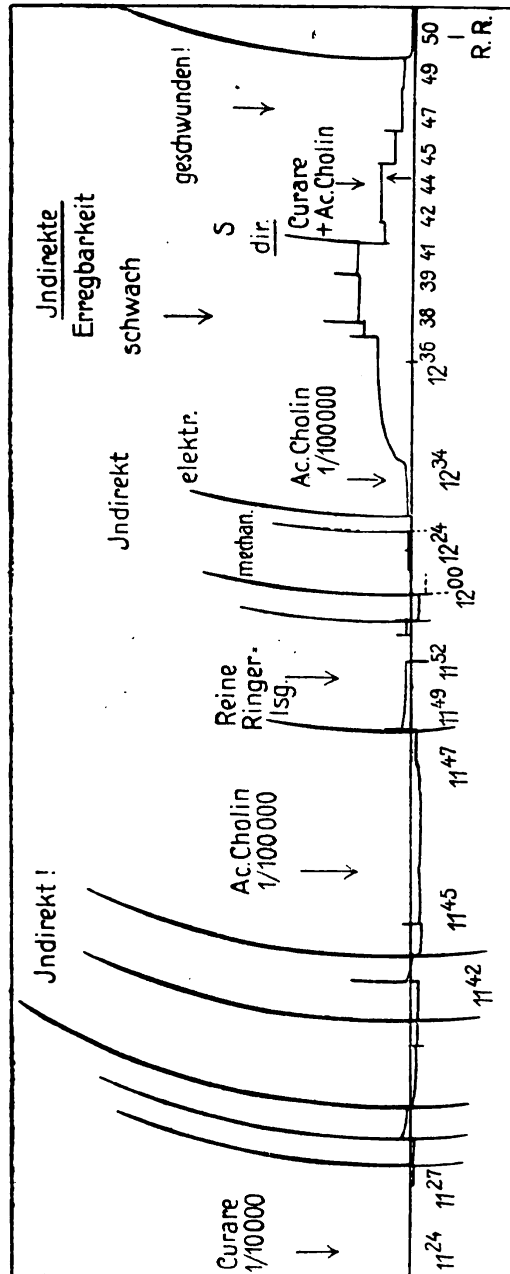
1. Das Nervmuskelpräparat eines Frosches, der durch Injektion eines sehr wirksamen Präparates von Kalebassenkurare vollständig motorisch gelähmt war, reagiert auf Azetylcholin mit unverminderter Stärke. Daß die Muskeln wirklich für indirekte Reize vollständig gelähmt waren, wurde während der Versuche selbst fortlaufend kontrolliert.

Der Versuch zeigt also zunächst, daß Azetylcholin nicht an den motorischen Nervendigungen angreift.

2. Bringt man ein Nervmuskelpräparat 20 Minuten in Kurare 1 : 10000, so ist innerhalb dieser Zeit die indirekte Erregbarkeit noch so gut wie unbeeinflußt. In der Tat hat schon Böhm[1]) gezeigt, daß zur völligen Lähmung in der Kurarelösung erheblich längere Zeit erforderlich ist, in der Regel mehr als 1 Stunde, daß allerdings die Lähmung schließlich auch dann eintritt, wenn man, nach selbst ganz kurzem Eintauchen in Kurare, den Muskel weiterhin in reiner Ringerlösung hält.

1) Dieses Archiv 1910, Bd. 63, S. 219.

Bringt man den Muskel unmittelbar nach der 20 Minuten langen Einwirkung des Kurare in Azetylcholin 1 : 100000, so bleibt dieses wirkungslos. Es ist also zu einer Zeit, wo eine Wirkung auf die

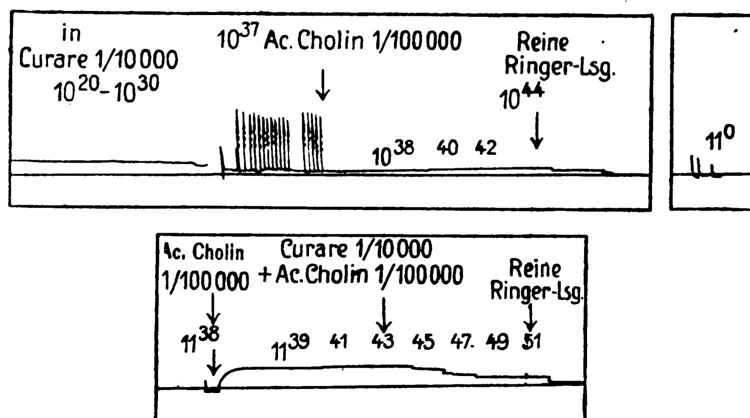


Kurve 9. Esculenta, ♂.

11^h 24′ Muskel in Kurare 1 : 10 000.
11^h 45′ bei noch nahezu unbeeinflußter indirekter Erregbarkeit Azetylcholin 1 : 100 000. Keine Wirkung.
11^h 52′—12^h 33′ in reiner Ringerlösung ausgewaschen. Die indirekte Erregbarkeit, mechanisch und elektrisch geprüft, ist abgeschwächt.
12^h 34′ macht Azetylcholin Kontraktur, die um
12^h 44′ durch Kurare 1 : 10 000 + Azetylcholin 1 : 100 000 beseitigt wird.

motorischen Endorgane noch nicht eingetreten ist, die rezeptive Substanz schon für die Azetylcholinerregung unzugänglich geworden. Aber diese schnelle Wirkung des Kurare auf die rezeptive Substanz

schwindet auch schnell wieder, wenn der Muskel nunmehr in reine Ringerlösung gebracht wird. Denn nach 1stündigem Verweilen in der Ringerlösung ist nun zwar die indirekte motorische Erregbarkeit wesentlich geschwächt oder ganz erloschen, die Azetylcholinkontraktur aber tritt jetzt in normaler Weise ein (s. Kurve 9 und 10). Der Versuch zeigt also, daß **neben der langsamen und schwer reversiblen Wirkung des Kurare auf die Nervendigungen eine davon völlig unabhängige schnell eintretende und leicht reversible Wirkung auf die rezeptive Substanz besteht.**



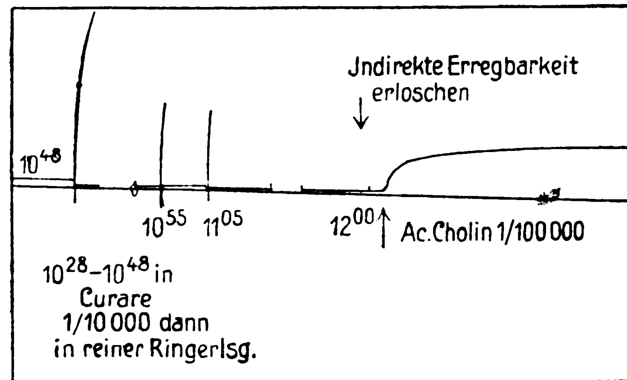
Kurve 10. Kröte. 15. VI. 1921.

10^h 20′—10^h 30′ Muskel in Kurare 1 : 10000.
10^h 37′ bei kaum verminderter indirekter Erregbarkeit macht Azetylcholin 1 : 100000 fast gar nichts.
10^h 44′—11^h 37′ Auswaschen in reiner Ringerlösung.
11^h 00′ ist die indirekte Erregbarkeit schon stark herabgesetzt.
11^h 38′ ist sie = 0. Azetylcholin 1 : 100000 macht jetzt eine gute Kontraktur, die um
11^h 43′ durch Kurare 1 : 10000 + Azetylcholin 1 : 100000 schnell beseitigt wird.

Man kommt zu einem analogen Ergebnis, wenn man einen kurz mit Kurare behandelten Muskel zunächst so lange in reiner Ringerlösung läßt, bis die indirekte Erregbarkeit vollständig erloschen ist und ihn dann in Azetylcholin einbringt. Die Kontraktur tritt in normaler Weise ein (s. Kurve 11).

3. Ein auf der Höhe der Azetylcholinkontraktur befindlicher Muskel wird durch Einbringen in eine Lösung von Kurare 1 : 10000 + Azetylcholin 1 : 100000 schnell zur Erschlaffung gebracht, **ganz unabhängig davon, ob die indirekte Erregbarkeit in dem Augenblick noch erhalten ist oder nicht** (s. Kurve 12 und 13).

Wir sehen aus diesem Versuchsergebnis, daß man mit Kurare 1:10000 dieselben Wirkungen auf die rezeptive Substanz erhält wie mit Atropin und mit Novokain und daß diese Wirkung mit der Lähmung der motorischen Nervendigungen durch Kurare nichts zu tun hat.

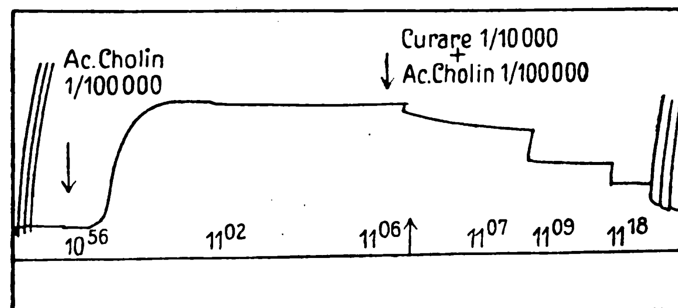


Kurve 11. Esculenta, ♂. 21. VI. 1921.

10h 28'—10h 48' Muskel in Kurare 1:10 000.

10h 48'—12h 00' Auswaschen in reiner Ringerlösung. Die indirekte Erregbarkeit nimmt in der Ringerlösung langsam ab und ist um 12h 00' erloschen.

12h 00' macht Einbringen in Azetylcholin 1:100 000 gute Kontraktur.



Kurve 12. Temporaria, ♂. 16. V. 1921.

10h 56' Muskel in Azetylcholin 1:100 000, starke Kontraktur.

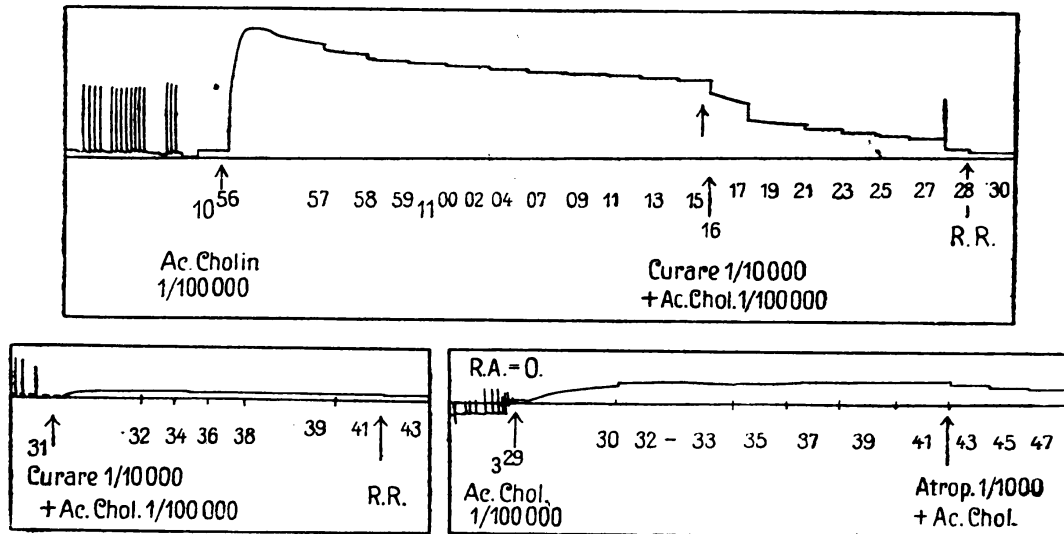
11h 06' bei unverminderter Kontrakturhöhe in Kurare 1:10 000 + Azetylcholin 1:100 000. Sofortiges Absinken.

Es ist nun von großem Interesse, daß die Erscheinungen des Antagonismus Azetylcholin-Kurare mit dem von Langley beschriebenen Antagonismus Nikotin-Kurare in fast allen Einzelheiten übereinstimmen[1]).

---

1) Man vergleiche hierzu die bekannten Arbeiten von Langley im Journ. of physiol. 1907—1914, Bd. 36, 37, 38, 39, 48.

Gerade die zunächst paradox erscheinende Tatsache, daß nach Lähmung durch Kurare die Kontraktur doch auftritt und daß sie sich andererseits durch Eintauchen des Muskels in Kurare aufheben läßt, hat Langley für das Nikotin eingehend beschrieben. Wenn wir berücksichtigen, daß der äußere Verlauf der Azetyl- und Nikotinkontraktur auffallend übereinstimmt und daß beide an der rezeptiven Substanz angreifen, so wird die nun weiterhin aufgedeckte



Kurve 13. Kröte, ♂. 15. VI. 1921.

10 h 56′ Muskel in Azetylcholin 1 : 100 000. Starke Verkürzung und Kontraktur.
11 h 16′ hat die Kontraktur nur wenig nachgelassen. Einbringen in Kurare 1 : 10 000 bedingt jetzt schnelle Erschlaffung.
11 h 28′—12 h 31′ Auswaschen in reiner Ringerlösung.
12 h 31′ indirekte Erregbarkeit merklich herabgesetzt; Azetylcholin 1 : 100 000 + Kurare 1 : 10 000 macht jetzt eine gerade merkliche Verkürzung.
12 h 42′—3 h 29′ Auswaschen in reiner Ringerlösung.
3 h 29′ ist die indirekte Erregbarkeit noch weiter gesunken. Azetylcholin macht jetzt aber wieder Kontraktur.

Analogie im Verhalten gegenüber Kurare uns in der Annahme bestärken, daß der Wirkungsmechanismus der beiden in wichtigsten Punkten übereinstimmt.

Auf Grund dieser weitgehenden Analogie darf wohl angenommen werden, daß, ebenso wie nach Böhm[1]) gegenüber dem Nikotin so auch gegenüber dem Azetylcholin das reine Kurarin genau so wirkt, wie das Kurare. Damit entfällt der immerhin mögliche Ein-

1) Dieses Archiv 1908, Bd. 58, S. 265.

wand, daß die atropinartige Wirkung des Kurare gegenüber der Azetylcholinkontraktur nicht durch das Kurarin selbst, sondern durch einen anderen Bestandteil des im Kurare vorliegenden Gemenges verursacht werde.

Ich habe auch Versuche mit Tetramethylammoniumchlorid angestellt, von dem bekannt ist, daß es noch weit intensiver als das Kurare auf die motorischen Nervendigungen einwirkt. Diese Substanz vermag, der Ringerlösung zugesetzt, die Azetylcholinkontraktur nicht zu beheben. Dieser Befund spricht indessen nicht gegen die atropinartige Wirkung des Kurarins. Denn trotz der Übereinstimmung in der Wirkung auf die motorischen Nervendigungen, kann das Tetramethylammoniumchlorid dem Kurarin nicht einfach gleichgesetzt werden. Für die Verschiedenheit der beiden Gifte spricht es auch, daß das Tetramethylammoniumchlorid in der angewandten Konzentration von 1 : 50000 selbst eine, wenn auch geringfügige, Kontraktur bedingt, was ich beim Kurare nicht beobachtet habe.

E. Versuche mit Adrenalin.

Es sind auch einige Versuche angestellt worden, um die Frage zu klären, ob Adrenalin, als sympathisch erregendes Gift antagonistisch zum Azetylcholin wirkt. Ich kann indessen nur feststellen, daß mir der Nachweis einer solchen Gegenwirkung auch dann nicht gelang, wenn ich ohne Sauerstoffdurchleitung und mit karbonatfreier Ringerlösung arbeitete, um einer zu schnellen Zersetzung des Adrenalins vorzubeugen. Vielleicht wird es unter anderen bisher noch nicht bekannten Versuchsbedingungen, etwa durch Vorbehandeln des lebenden Tieres mit Adrenalin, möglich sein, einen etwa vorhandenen Antagonismus festzustellen.

F. Versuche mit Cholin.

Wie schon eingangs erwähnt, bedingt Cholin-Chlorhydrat (ein von den Chemischen Werken Grenzach bezogenes sehr reines Präparat) am durchströmten Krötenmuskel eine Kontraktur. Man kann sie auch am isolierten Muskel erhalten, wenn man Lösungen 1 : 2500 anwendet. Die spontane Kontraktion ist dabei nur gering. Reizt man aber den unter Cholinwirkung stehenden Muskel in langsamem Rhythmus mit Einzelschlägen, so steigt die Fußpunktslinie treppenartig an, indem bei jeder Zuckung ein Verkürzungsrückstand bleibt. Gibt man nun auf der Höhe der Verkürzung Atropin 2 : 1000 zu der Cholinlösung hinzu, so steigt die Kurve bei fortgesetzter Reizung

treppenartig wieder herunter. Es wirkt also das Cholin, wie nicht anders zu erwarten war, prinzipiell genau so wie das Azetylcholin, nur erheblich schwächer.

Diskussion der Ergebnisse.

Es ist ohne weiteres klar, daß eine große Zahl von Fragen theoretischer Natur, aber auch praktischen Interesses, sich an die Ergebnisse dieser Arbeit knüpft. Unter ihnen möchte ich an dieser Stelle zunächst nur das eine, allerdings zentrale Problem der Muskelkontraktur und des Muskeltonus kurz erörtern.

Die Erscheinungen der Dauerverkürzung, die wir als Folge der Wirkung der verschiedensten Substanzen am Muskel beobachten, sind zweifellos in ihrer Ursache und ihrem Mechanismus außerordentlich verschiedener Art. In demnächst zu veröffentlichenden Untersuchungen habe ich gemeinsam mit S. M. Neuschlosz zwei typische Formen pharmakologischer Muskelkontraktur analysiert, die Koffein- und die Veratrinkontraktur. Die Mechanismen dieser Kontrakturformen erwiesen sich als von Grund aus verschieden.

Das Koffein bedingt eine Vermehrung der Säurebildung durch verstärkten Zerfall der Säurevorstufe, des Laktacidogens (Embden) und zugleich eine Hemmung der restitutiven Beseitigung dieser Säuren, des Wiederaufbaues zum Laktacidogen. Die Folge ist eine Anhäufung der Säuren (Milchsäure und Phosphorsäure) im Muskel und eine Säurekontraktur. Das Veratrin hingegen läßt den Laktacidogenumsatz unbeeinflußt, hemmt aber in den typisch wirksamen Konzentrationen den Austritt der Säuren aus der Faser durch eine sehr bemerkenswerte physikalisch-chemische Veränderung der Muskelkolloide. Und so mag es, wenn wir von den direkt Quellung erzeugenden Säuren und Basen absehen, unter den zahlreichen, Kontraktur erregenden Substanzen noch eine ganze Reihe geben, die in irgend einer Weise durch Störung des Muskelstoffwechsels oder durch Veränderungen des physikalisch-chemischen Zustandes der Muskelkolloide zu einer Quellungsverkürzung der Faser führen, die letzten Endes durch die Zerfallsprodukte des Laktacidogens, Milchsäure und Phosphorsäure, bedingt erscheint. Negativ kennzeichnend aber für diese Formen der Kontraktur ist es, daß sie nicht auf einer primären Erregung nervöser Endorgane im Muskel beruhen.

Demgegenüber finden wir in dem Azetylcholin den Vertreter einer ganz anderen Klasse von Kontrakturerregern. Das kennzeichnende Merkmal seiner Wirkung ist die Erregung bestimmt lokalisierter, nervöser bzw. »neuromuskulärer« Apparate des Muskels. Man

gewinnt aus der Summe der Beobachtungen durchaus den Eindruck, als ob das Azetylcholin dieselben rezeptiven Apparate errege, die auch die normalen, Kontraktur erregenden, nervösen Impulse auf die kontraktile Substanz übertragen, deren Existenz wir annehmen müssen. Indem es die physiologische, nervöse Erregung gleichsam nachahmt, führt es zu einer Kontraktur, die wir am besten als »Erregungskontraktur« von den oben geschilderten »Störungs- oder Schädigungskontrakturen« unterscheiden können. Diese Auffassung vom Wesen der Azetylcholinkontraktur bedarf allerdings des experimentellen Beweises. Es wird nötig sein, die chemischen Vorgänge und physikalisch-chemischen Zustandsänderungen festzustellen, welche die Azetylcholinkontraktur begleiten, die thermodynamischen und elektrischen Erscheinungen, die mit ihr einhergehen, und alle diese Vorgänge zu vergleichen mit solchen Formen physiologisch bedingter, durch nervöse Impulse herbeigeführter Dauerkontrakturen, die als tonische zu bezeichnen sind. Wenn wir uns auf den Standpunkt stellen dürfen, daß eine nicht durch zentral-motorische, sondern durch andersartige nervöse Erregungen, vielleicht vegetativer Natur, ausgelöste Dauerverkürzung als tonische zu bezeichnen ist, so müssen wir die Azetylcholinkontraktur als das Paradigma einer solchen tonischen Funktion des Muskels betrachten. Die Art aber des auslösenden Giftes und insbesondere seines typischen Antagonisten, des Atropins, legt vorläufig die Annahme nahe, daß der nervöse Erregungsapparat zum mindesten dieser tonischen Funktion dem parasympathischen System angehört[1]).

Im Zusammenhang mit den so gewonnenen Vorstellungen wird man sich der Ideen erinnern, die E. Frank[2]) und seine Mitarbeiter durch eine Reihe von Arbeiten zu begründen gesucht haben und welche in der Annahme gipfeln, daß die tonomotorischen Impulse auf parasympathischen, in den hinteren Wurzeln als antidrome Fasern verlaufenden Bahnen, den Muskel erreichen. Es kann nicht meine Aufgabe sein, schon an dieser Stelle das überaus komplizierte Problem des Tonus der Skelettmuskeln in allen Einzelheiten zu erörtern. Ich behalte mir vor, dies an anderer Stelle durchzuführen. Wenn wir

---

1) Für die Frage, ob die antagonistische Wirkung von Atropin 1:1000 gegen Azetylcholin 1:100000 überhaupt für die Entscheidung der Innervationsart verwertet werden darf, bringen neue Ergebnisse über den Antagonismus Atropin-Veratrin (R.) und über die kolloidchemischen Wirkungen des Atropins (N.) beachtenswerte, in den nächsten Mitteilungen zu erörternde Gesichtspunkte.

2) Frank, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 725. — Schäffer, Ebenda 1920, S. 728. — Derselbe, Pflügers Archiv.

uns auch darüber klar sein müssen, daß die als tonisch bezeichneten Erscheinungen durchaus nicht einheitlicher Natur sind, so bleibt doch festzustellen, daß meine Befunde die Theorie von Frank in wichtigen Punkten zu stützen geeignet sind.

Es muß von vornherein angenommen werden, daß unter der Fülle der bekannten Kontrakturerscheinungen auch solche vorhanden sind, deren Mechanismus mit dem der Azetylcholinkontraktur übereinstimmt. Hier ist in erster Linie die Nikotinkontraktur zu erwähnen. Ich habe auf die auffällige Übereinstimmung im Verhalten der Nikotin- und Azetylcholinkontraktur schon eingehend hingewiesen. Wenn es gelingt, zu zeigen, daß auch die Nikotinkontraktur durch Atropin antagonistisch beeinflußt werden kann — und Untersuchungen dieser Frage sind im Gange —, so wird die Identität des Mechanismus der beiden Giftwirkungen wenigstens insoweit geklärt sein, als wir dann annehmen dürfen, daß sie beide am gleichen nervösen System angreifen. Denn es darf nicht übersehen werden, daß nach den eigenen Untersuchungen von Langley das Nikotin sonst stets an ganglionären Elementen des vegetativen Systems wirkt, und daß demgemäß auch für die Wirkung auf den Skelettmuskel die Möglichkeit besteht, daß das Nikotin an den hypothetischen trophisch-nervösen Elementen des Muskels, das Azetylcholin dagegen an postganglionären Nervendapparaten selbst angreift. Auf einen Unterschied in der allgemeinen Muskelwirkung beider Gifte sei besonders hingewiesen. Nach Langley kommt beim Nikotin nicht, wie beim Azetylcholin, nur die Erregung der »rezeptiven Substanz« in Frage, welche die schnelle Zusammenziehung bedingt, sondern es tritt eine Wirkung auf die »allgemeine Muskelsubstanz«, wir würden sagen: die kontraktile Substanz, hinzu, offenbar eine schädigende Wirkung, die zu langsam fortschreitender Schädigungskontraktur, schließlich zu irreversibler Starre führt. Nur die erste Wirkung, die Erregung der »rezeptiven Substanz« wird durch Atropin ebenso aufhebbar sein, wie sie nach Langley durch Kurarelösungen aufgehoben wird, während die zweite davon unbeeinflußt weiter verlaufen wird. Ähnliches gilt wahrscheinlich, wie orientierende Versuche zeigten und in weiteren Untersuchungen sichergestellt werden soll, für die Kaliumkontraktur. Auch hier laufen anscheinend zwei Prozesse nebeneinander. Einmal die Erregung der »rezeptiven Substanz«. Tatsächlich kann man sehen, daß die typische schnelle Verkürzung durch K_2SO_4-haltige Ringerlösung am Gastrocnemius wiederum nur von der Gegend des Nerveintritts ausgelöst wird. Daran schließt sich aber eine unmittelbar auf die kontraktile Substanz gerichtete, lähmende Wirkung. Weitere Unter-

suchungen sollen diese sowie eine Reihe von anderen Fragen klären, die im Zusammenhang dieser Erörterungen berührt werden.

Nachtrag.

Die vorstehende Arbeit war im Manuskript abgeschlossen, als die wertvollen neuen Beiträge von Frank[1]) zur Frage des Muskeltonus erschienen. Es ist von hohem Interesse und sachlich sehr förderlich, daß wir, von ganz verschiedenen Gesichtspunkten ausgehend, und mit verschiedenen Mitteln arbeitend, zu Folgerungen gelangen, die in wichtigen Punkten, wenn auch nicht in allen Einzelheiten übereinstimmen. Frank hat vor allem gefunden, daß die Nikotinkontraktur auch durch Kokain glatt aufgehoben wird. Damit ist die von mir oben diskutierte Annahme der Analogie der Nikotin- und Azetylcholinkontraktur wesentlich gestützt, und es bleibt nur noch sicherzustellen, daß auch das Atropin antagonistisch zum Nikotin wirkt.

Bisherige eigene Versuche machen dies in hohem Grade wahrscheinlich. Daß E. Frank die Tragweite seiner Befunde für die Theorie des Muskeltonus in ihrem ganzen Umfang übersieht, versteht sich von selbst. Ich werde nach Abschluß meiner weiteren Untersuchungen auf diese Fragen im Zusammenhang zurückkommen.

1) Dieses Archiv 1921, Bd. 90, S. 149 und 168.

XIX.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.

Über die Gewebsatmung bei der Entzündung.

Von

Dr. H. Geßler,

Assistent der Klinik.

Die gegenwärtige Lehre von der Entzündung steht ganz unter dem Einfluß der Anschauungen, die Cohnheim — vor allem in seinen Vorlesungen über allgemeine Pathologie — zur Geltung gebracht hat. Freilich ist eine Anzahl minder wichtiger Punkte als unhaltbar aufgegeben worden: die Grundvorstellung, die in der Entzündung einen krankhaften Vorgang an den Gefäßen sieht, blieb bestehen. Vergeblich haben Grawitz und einige andere dagegen angekämpft; die eindrucksvollen Gefäßerscheinungen im mikroskopischen Bild haben alle Einwände zum Scheitern gebracht. Erst neuerdings versucht Aschoff den alten Weg Virchows wieder zu beschreiten.

Das Hauptinteresse wandte sich der Frage zu, welche Bedeutung die Auswanderung der Leukocyten für die Bildung des entzündlichen Infiltrats habe. Cohnheim hatte sich schroff auf den Standpunkt gestellt, daß alle Exsudatzellen aus dem Blut stammen. Aber allmählich mehrten sich die Beobachtungen, die die lokale Entstehung eines Teils dieser Zellen bewiesen, und gegenwärtig ist wohl allgemein anerkannt, daß die Exsudatzellen zum Teil im Gewebe entstehen. Nur über die Größe dieses Anteils besteht noch keine Übereinstimmung.

Diese Feststellung ist prinzipiell wichtiger, als sie auf den ersten Blick erscheinen mag. Beweist sie doch mit Sicherheit, daß im Gewebe bei der Entzündung schon früh aktive Veränderungen eintreten, die für ihren Verlauf von wesentlicher Bedeutung sind. Cohnheim hatte noch die Gefäßvorgänge als die einzigen für die Entzündung charakteristischen Erscheinungen erklärt. Die Gewebsveränderungen

liefen seiner Meinung nach nebenher: die Degenerationen im wesentlichen als Folge der ungenügenden Blutversorgung, die Proliferationen angeregt durch den Gewebsuntergang. Einen direkten Zusammenhang dieser Vorgänge mit der Entzündung hat er abgelehnt.

Diese Anschauung ist gegenwärtig allgemein verlassen. Die degenerativen und proliferativen Prozesse werden als Teilerscheinungen der Entzündung angesehen, aber nach wie vor stehen die Gefäßveränderungen ganz im Mittelpunkt des Interesses. Unsere Vorstellungen von der Verknüpfung der Vorgänge an Gefäßen und Gewebe sind unklar geblieben.

Die Gründe dafür sind deutlich. Bei der mikroskopischen Betrachtung des Entzündungsvorgangs springen die Gefäßerscheinungen sofort in die Augen. Am Gewebe nehmen wir kaum etwas wahr, außer wenn bei schwererer Entzündung umfangreichere Nekrosen auftreten. Wir dürfen aber deshalb nicht sagen, daß dieses Gewebe von dem entzündlichen Reiz nicht in Mitleidenschaft gezogen wird. Es ist gar nicht zu erwarten, daß sich Änderungen im Funktionszustand ohne weiteres morphologisch bemerkbar machen. Das ist bei vielen Zellen nicht der Fall, auch dort wo wir über die Funktion recht genau unterrichtet sind. Und selbst wenn gewisse Veränderungen sichtbar werden, können wir daraus oft keine bindenden Schlüsse ziehen, ob diese Veränderungen progressiver oder regressiver Natur sind. Wissen wir doch z. B. von der trüben Schwellung auch heute noch nicht, ob sie ein Zeichen gestörter oder gesteigerter Funktion ist. Es ist also auf keinen Fall statthaft zu schließen: ich sehe im Mikroskop keine Veränderung, also ist auch der Funktionszustand nicht verändert.

Virchow war der Meinung, daß die Entzündung sich im wesentlichen im Gewebe abspielt und daß die Gefäßerscheinungen sekundärer Natur sind: Das Gewebe befindet sich im Zustand der nutritiven und formativen Reizung, also im Zustand erhöhter Lebenstätigkeit. Von diesem Standpunkt aus hatte die Frage nach der Entstehung der entzündlichen Wärme, des Kalor, besonderes Interesse. Schon seit Hunter hatten sich zahlreiche Forscher damit beschäftigt; sie suchten durch direkte Temperaturmessung ihr Ziel zu erreichen. Aber die methodischen Schwierigkeiten der Temperaturmessung für die Beurteilung des Stoffwechsels der Gewebe sind sehr groß. Sie liegen darin, daß man zu einem quantitativen Vergleich die Temperatur des zum Entzündungsherd zu- und des von ihm abströmenden Blutes sowie die durchtretenden Blutmengen kennen und mit den entsprechenden Werten eines nicht entzündeten Gebiets vergleichen

müßte. Ähnliche Versuche sind gemacht worden, aber mit widersprechenden Ergebnissen. Auf Grund dieser Beobachtungen habe ich den Eindruck, daß im Entzündungsherd eine deutliche Erwärmung vor sich geht. Aber ich möchte nicht versäumen zu bemerken, daß hervorragende Forscher ganz andere Schlüsse ziehen und annehmen, daß der entzündliche Kalor einzig die Folge der vermehrten Durchblutung sei.

Auf viel genauere Weise können wir uns über die Wärmebildung im entzündeten Gewebe Klarheit verschaffen auf dem Weg der indirekten Kalorimetrie, d. h. wenn es uns gelingt, den Sauerstoffverbrauch im entzündeten Gewebe zu messen und mit dem O-Verbrauch im normalen zu vergleichen. Eine solche Untersuchung hat zudem noch den Vorzug, daß wir direkten Aufschluß bekommen über den vitalen Zustand des entzündeten Gewebes. Denn bei direkter Wärmemessung können die mit starker Wärmetönung verlaufenden fermentativen Spaltungsvorgänge im nekrotischen Gewebe erheblich stören. Bei der Messung des O-Verbrauchs ist eine derartige Störung nicht zu fürchten, da diese Spaltungen ohne O-Verbrauch verlaufen.

Es wäre wohl am exaktesten, an einer künstlich durchbluteten Extremität Entzündung zu setzen und den O-Verbrauch mit der nicht entzündeten Extremität zu vergleichen. Aber hier dürften die methodischen Schwierigkeiten nur schwer zu überwinden sein.

Ich habe deshalb versucht durch indirekte Kalorimetrie mit der Methode der Gasanalyse zum Ziel zu kommen, wie sie Warburg für zahlreiche Versuche benützt und erprobt hat. Demnach wurde an exzidierten Gewebsstücken der Sauerstoffverbrauch bestimmt und dabei normales und entzündetes Gewebe verglichen.

Zweifellos haften dieser Methode erhebliche Mängel an und zwar vor allem dadurch, daß die Manipulationen, die zur Ingangsetzung des Versuchs nötig sind, zum Teil direkt entzündungshemmend wirken. Wir werden also einen genauen quantitativen Aufschluß über die zu untersuchenden Lebensvorgänge nicht erwarten dürfen. Aber über die Richtung, in der die Zelltätigkeit bei der Entzündung von der normalen sich entfernt, werden wir doch ins Klare kommen können.

Gewisse Schwierigkeiten machte die Auswahl eines geeigneten Versuchsobjekts. Am besten eignet sich die äußere Haut zu Entzündungsversuchen. Hier haben wir den Verlauf dauernd unter Augen und brauchen nach Anbringung des entzündlichen Reizes keine weiteren Eingriffe zu machen. Störend ist nur, daß die Haut ein aus verschiedenen Geweben zusammengesetztes Gebilde ist, so daß wir nichts darüber aussagen können, welchem Gewebe etwa ge-

fundene Veränderungen zuzuschreiben sind. Immerhin heben sich beim Warmblüter zwei Bestandteile aus dem übrigen heraus: Das Epithel der Epidermis und die dichte Bindegewebsschicht des Corium, die den Hauptteil der Haut ausmacht.

Zuerst habe ich versucht, mit Froschhaut zu arbeiten. Es zeigte sich rasch, daß ihr O-Verbrauch recht groß ist und sich gut messen läßt. Dabei fiel auf, daß verschiedene Hautstellen sehr verschiedenen O-Verbrauch hatten. Ich hatte den Eindruck, daß dunkler pigmentierte Zellen mehr O verbrauchten als helle.

Der Versuch, beim Frosch mikroskopisch sichtbare Entzündung hervorzurufen, gelang kaum. Die geringen Veränderungen, die wir am Mesenterium oder der Schwimmhaut unter dem Mikroskop zu verfolgen pflegen, machen keine nachweisbare Veränderung des Stoffwechsels. Schon wenig stärkere Reize bilden Nekrosen, die nur von einem ganz schmalen hyperämischen Hof umgeben sind. Der O-Verbrauch in einem derart veränderten Gebiet war immer herabgesetzt, wie kaum anders zu erwarten war.

Die Versuche am Frosch habe ich dann eingestellt, auch aus der Überlegung, daß der völlig andere Bau und die ganz unvergleichbare Funktion der Kaltblüterhaut die Übertragung etwaiger Versuchsergebnisse auf den Menschen kaum zuläßt. Schon aus diesem Grund möchte ich glauben, daß der Frosch nicht das klassische Versuchsobjekt für Entzündungsversuche ist, als das er betrachtet zu werden pflegt.

Es kam also auf den Versuch an, den O-Verbrauch der Warmblüterhaut zu messen. Beim Kaninchen gelang dies leicht, doch ist die Kaninchenhaut durch ihre starke Behaarung so sehr von der menschlichen unterschieden, daß auch sie nicht sehr geeignet schien.

Demgegenüber ist das Schwein ein Tier, dessen Haut durch geringe Behaarung und Pigmentarmut der menschlichen sehr ähnlich ist. Da außerdem die Schweinehaut alle die Erscheinungen der »lokalen vasomotorischen Reaktion«, die uns vom Menschen her geläufig sind, in starkem Maß aufweist, erschien sie zu dem gedachten Zweck sehr geeignet. Freilich bestehen, was die Dauer und den Verlauf der »vasomotorischen« und der echt entzündlichen Reaktion betrifft, gewisse Unterschiede gegenüber dem Menschen, aber prinzipiell handelt es sich zweifellos um genau dieselben Vorgänge, so daß die Übertragung der am Schwein gefundenen Tatsachen auf den Menschen sicher berechtigt ist (vgl. die bekannten Untersuchungen von Bier).

Man könnte behaupten, daß der gemessene O-Verbrauch wesentlich der Tätigkeit des Epidermis-Epithels zuzuschreiben ist, das sich

ja in dauernder Neubildung befindet. Dem ist entgegenzuhalten, daß auch das Periost des Schweins und das subkutane, fettfreie Bindegewebe des Kaninchens einen O-Verbrauch hat, der sich mit dem der Schweinehaut etwa deckt. Also ist das bindegewebige Corium sicher wesentlich beteiligt.

Die Brauchbarkeit der Methode hängt davon ab, ob beim Vergleich normaler Hautstücke eine genügende Übereinstimmung des O-Verbrauchs vorhanden ist. Dies ist in der Tat der Fall, wenn wir nahe beisammenliegende oder entsprechende Stücke der rechten und linken Körperseite benutzen. Die Differenzen betrugen hierbei nicht über 10%, meist wesentlich weniger (Beispiel 2). Nicht selten stimmten sie völlig überein. Näheres über die Methodik und Beispiele siehe später.

Bei den weiteren Versuchen wurde normale und entzündete Haut verglichen. Es wurden verschiedene Entzündungsreize untersucht. Die Senfölreaktion auf der Haut gab keine sicheren Resultate: bei mehrmaliger Anwendung bilden sich leichte Nekrosen, bei einmaliger eine deutliche, aber ziemlich rasch vorübergehende Rötung, also nur eine vasomotorische Reaktion. Die Differenzen der mit Senföl behandelten Haut gegenüber der normalen betrugen bis zu 15% nach beiden Seiten, fallen also noch fast in den Bereich der Norm.

Ganz anders wirkte die intra- bzw. subkutane Injektion von Senföl und Ameisensäure sowie Verbrühung. Zur Injektion wurde 0,1—0,2 Senföl oder 0,5 Ameisensäure verwendet. Es entsteht sofort eine starke Schwellung und deutliche Rötung. Während die Schwellung im Laufe der Zeit noch erheblich zunimmt, geht die sichtbare Hyperämie wieder etwas zurück, wohl deshalb, weil die starke Exsudatbildung die Durchblutung erschwert. Im Laufe der Tage bildet sich in der Tiefe oder oberflächlich ein nekrotischer Pfropf von etwa Pflaumengröße, der schließlich in toto ohne wesentliche Eiterung ausgestoßen wird. Die dabei entstehende Wunde heilt außerordentlich schnell; überhaupt fällt beim Schwein der rasche Verlauf aller Heilungsvorgänge auf.

Es interessiert nun nicht so sehr der Zustand der nekrotischen oder späterer Nekrose anheimfallenden Gewebe, als vielmehr das Verhalten der Teile, die die Umgebung der Nekrose bilden. Hier zeigen sich die Veränderungen, die wir als typisch entzündlich bezeichnen: Die Hyperämie, kenntlich an Rötung und starker Blutung, das Exsudat, kenntlich durch Schwellung.

Die Haut an der Stelle der intrakutanen Injektion bzw. auch leichter Verbrühung erwies sich immer als geschädigt und zeigte

eine deutliche Herabsetzung bzw. Aufhebung des O_2-Verbrauchs. Und zwar war diese Veränderung schon unmittelbar nach Anbringung der Schädigung nachweisbar. Meist trat in der Umgebung der betreffenden Stellen im weiteren Verlauf Nekrose ein. Vielleicht wäre auch bei schwächeren Störungen manchmal Restitutio ad integrum ohne Nekrose eingetreten. Aber das läßt sich nicht sicher sagen. Soviel geht aber mit Sicherheit daraus hervor, daß die — spätere — Nekrose eine Folge der primären Gewebsschädigung und nicht der ungenügenden Durchblutung ist.

Wichtiger ist das Verhalten der Hautstücke aus der Umgebung der Nekrose, der eigentlich entzündlich veränderten Haut. Es fand sich ausnahmslos ein Anstieg des O-Verbrauch gegenüber den normalen Vergleichsstücken. Die Steigerungen schwankten je nach Intensität der Entzündung und Zeitpunkt der Entnahme zwischen 36% und 77%, halten sich also durchweg weit außerhalb der Fehlergrenzen.

Man könnte nun auf Grund der Cohnheimschen Vorstellungen einwenden, daß die Steigerung des O-Verbrauchs ein Ausdruck der beginnenden, von der Entzündung unabhängigen Regeneration sei. Dem ist aber entgegenzuhalten, daß die Messungen an Hautstücken vorgenommen wurden, die mit den nekrotischen Partien nicht in unmittelbarer Berührung standen. Dann spricht dagegen, daß der gesteigerte O-Verbrauch schon ganz im Anfang der Entzündung gefunden wurde, z. B. einmal 1 Stunde nach der Schädigung, zu einer Zeit also, da proliferative Prozesse im mikroskopischen Bild bis jetzt nie gefunden wurden. Zu noch früherem Zeitpunkt habe ich deshalb nicht untersucht, weil die Abgrenzung des entzündeten und des nekrotischen bzw. der Nekrose verfallenden Bezirks zu Anfang überhaupt nicht abzuschätzen ist und ich doch im Versuchsmaterial auch nicht unbeschränkt war. Aus demselben Grund habe ich auch keine laufende Untersuchung an einem und demselben Entzündungsherd vorgenommen, so daß es nicht möglich ist, eine Kurve der Intensität der Steigerungen zu geben. Vergleiche an verschiedenen Tieren und verschiedenen Entzündungsherden sind nicht möglich, da eine ganz genaue Wiederholung der Versuchsanordnung nicht gelingt.

Im ganzen habe ich 6 Versuche, die in den oben angegebenen Grenzen schwanken; kein einziger Versuch fiel aus dem Rahmen der übrigen heraus, so daß ich glaube, daß man auf Grund davon den Satz aufstellen kann, daß die Stoffwechselvorgänge in der Peripherie eines Entzündungsherds bzw. in der entzündlich veränderten Umgebung eines Nekroseherds der Haut gesteigert sind. Daß die so festge-

stellte Steigerung des O-Verbrauchs auf einer Steigerung des Stoffwechsels beruht, kann nicht bezweifelt werden. Eine andere Frage ist, ob die Steigerung des O-Verbrauchs als Zeichen einer funktionellen Mehrleistung aufzufassen ist. Das braucht nicht der Fall zu sein, wie physiologische Erfahrungen lehren. Aus unserer Versuchsanordnung kann weder das eine noch das andere abgeleitet werden. Solange wir über die Funktionen der Haut, insbesondere des bindegewebigen Anteils, nicht besser unterrichtet sind, muß die Entscheidung dieser Frage in der Schwebe bleiben.

Ich möchte nochmals anführen, daß die angeführten Werte nur einen ungefähren Anhalt für die tatsächlichen Verhältnisse geben können. Es erscheint mir sehr wahrscheinlich, daß die Steigerung des Stoffwechsels in Wirklichkeit eine wesentlich größere ist und durch Beeinflussung bei der Herausnahme der Hautstücke, vor allem durch die unvermeidliche Abkühlung, herabgesetzt wird. Immerhin zeigen die gefundenen Werte, daß es sich um ganz erhebliche Veränderungen handelt. Dem Fieber z. B. das wir zum Vergleich heranziehen können, liegen Steigerungen des Gesamtstoffwechsels zugrunde, die 30% häufig nicht übersteigen. Wir werden also dem beobachteten Vorgang eine gewisse biologische Bedeutung wohl zusprechen dürfen.

Methodik und Beispiele.

Über die Methodik im allgemeinen s. Siebeck in Abderhaldens Handbuch Bd. VIII.

Im einzelnen bin ich so vorgegangen: An Schweinen im Alter von 1—3 Monaten wurden entsprechende Hautstücke der rechten und linken Körperseite — am Bauch oder Rücken — ganz sauber rasiert, mit Äther und dann mit Wasser gründlich abgewaschen. Andere Desinfizientien habe ich nicht benutzt, da sie sich in der Haut festsetzen und die Versuche stören könnten. Dann wurden aus der Haut Stücke von 1—1 1/2 cm Länge und 1/2 cm Breite mit einem scharfen Skalpell exzidiert. Das fettreiche subkutane Gewebe wurde nach Möglichkeit zurückgelassen, so daß im wesentlichen Corium und Epidermis zum Versuch verwendet wurden. Die Hautstelle, die bei der Exzision mit der Pinzette gefaßt wurde, wurde entfernt.

Sofort kamen die Stücke zur Spülung in körperwarme Ringerlösung und von da in Atmungsgefäße von 12—14 ccm Inhalt, die an Barcroftsche Manometer angeschlossen wurden. Im Gläschen wurde die Haut mit der Epithelseite nach unten gelegt.

Da bei diesen Verrichtungen leichte Abkühlung der Präparate nicht ganz zu vermeiden ist, dauert es etwa 1/2 Stunde, bis die At-

mung gleichmäßig in Gang kommt. Ich habe gewöhnlich nach $^3/_4$ Stunde die erste Ablesung gemacht. Die gemessenen Druckdifferenzen pro $^1/_2$ Stunde sind naturgemäß nicht sehr groß, etwa 10—18, aber immerhin groß genug, um die Gleichmäßigkeit des Ablaufs zu kontrollieren. Bei guter Durchschüttelung werden durchaus konstante Werte gefunden:

Beispiel 1.

Hautstück in Gläschen 11^h 50′.

12^h 35′	Druckabnahme
1^h 05′	16
1^h 35′	16
2^h 05′	15
2^h 35′	16
3^h 05′	17

Zuerst wurde untersucht, ob zwei entsprechende normale Hautstücke gleichen O-Verbrauch pro Einheit haben. Die Gewichtseinheit erwies sich als unbrauchbare Grundlage, da der erhebliche Fettreichtum zu großen Fehlern führte. Dagegen gab die Beziehung des O-Verbrauchs auf den Stickstoffgehalt sehr gute Übereinstimmung. Der N-Gehalt wurde sofort nach Beendigung der Versuche nach Kjeldahl bestimmt.

Bei dieser Berechnung betrugen die Differenzen meist 0—5%, anfangs zweimal etwa 10% und einmal 12%. Bei einiger Übung ist also das Ergebnis gut:

Beispiel 2.

	Druckabnahme	
5^h 09′	I	II
5^h 39′	12	13
6^h 09′	13	11
6^h 39′	11	12
7^h 09′	12	12
	48	48

I = 221 mg von der rechten Bauchseite mit N-Gehalt = 7,5 mg N
II = 252 » » » linken » » » = 8,8 » »

Größe des Gasraums I = 9,68 ccm
» » » II = 11,22 »

Berechnung ergibt: $I = \frac{9,68 \cdot 48}{7,5} = 62,0$

$$II = \frac{11,22 \cdot 48}{8,8} = 61,2$$

Differenz demnach etwas über 1%.

Die Hautstücke wogen etwa 100—250 mg. Im allgemeinen war ich bestrebt, etwa gleichgroße Stücke zu nehmen, doch geben auch Stücke ganz verschiedener Größe gute Übereinstimmung. Auch das Stehenbleiben geringer Fettmengen stört die O-Versorgung nicht.

Die Versuchstemperatur war um 37°. Man könnte wohl befürchten, daß bei dieser Temperatur die Vermehrung der zweifellos vorhandenen Bakterien und ihr O- bzw. Gasverbrauch eine erhebliche Störung verursacht. Dies ist nicht der Fall. Ich habe zahlreiche Versuche längere Zeit ausgedehnt. Erst nach 4—5 Stunden macht sich ein Anstieg der halbstündigen Druckdifferenzen bemerkbar, der dann allerdings ziemlich rasch erhebliche Beträge erreicht.

Bei den Entzündungsversuchen wurde entsprechend verfahren, die Haut am Entzündungsherd immer im Bereich der Hyperämie und Schwellung entnommen:

Beispiel 3.

24 Stunden vor dem Versuch Injektion von 0,3 konzentrierter Ameisensäure am Bauch. Es bildet sich ziemlich rasch eine scharf begrenzte Nekrose, in deren Umgebung ziemlich starke Rötung und Schwellung. In diesem Gebiet Exzision eines Hautstücks $4^h\,30'$. Die Stücke ins Gläschen $4^h\,40'$.

	Druckdifferenzen	
$5^h\,30'$	I	II
$6^h\,00'$	7,5	8,5
$6^h\,30'$	7,5	9
	15	17,5

I 96 mg entzündete Haut mit 2,17 mg N
II 165 » normale » » 4,55 » »

Gasraum I = 9,8
» II = 11,3

$$\text{Berechnung I} = \frac{9{,}8 \cdot 15}{2{,}17} = 67{,}7$$

$$\text{» II} = \frac{11{,}3 \cdot 17{,}5}{4{,}55} = 43{,}5$$

O-Verbrauch I um 56% höher als II.

Beispiel 4.

18 Stunden vorher 0,2 Senföl subkutan am Rücken. Beim Versuch starkes Ödem, mäßige Hyperämie, bei der Inzision starke Blutung. Das exzidierte Stück deutlich ödematös.

Exzision 12^h 20′, Hautstücke ins Gläschen 12^h 30′.

Druckdifferenzen

	I	II	III
1^h 15′			
2^h 15′	26	10	6
3^h 15′	28	12	7
	54	22	13

Gasraum I = 9,7
» II = 11,35
» III = 13,25

I = 224 mg	entzündete	Haut	mit	8,41	mg	N
II = 140 »	normale	»	»	7,22	»	»
III = 120 »	»	»	»	4,9	»	»

$$\text{Berechnung I} = \frac{9{,}7 \cdot 54}{8{,}41} = 62{,}3$$

$$\text{» II} = \frac{11{,}35 \cdot 22}{7{,}22} = 34{,}6$$

$$\text{» III} = \frac{13{,}25 \cdot 13}{4{,}9} = 35{,}1$$

O_2-Verbrauch I um 77 % höher als III.

Zwischen II und III Differenz weniger als 2 %. Das verhältnismäßig hohe Gewicht von I ist auf das erhebliche Ödem zu beziehen, das aber die Atmung keineswegs gestört hat. Eine Doppelbestimmung auch im entzündeten Gewebe wurde deshalb unterlassen, weil es nicht möglich ist, gleich stark entzündete Stücke zu bekommen.

Beispiel 5.

Senföl 0,2 subkutan am Bauch. 1¼ Stunde später starkes Ödem, deutliche Hyperämie. 9^h 50′ Exzision in diesem Bezirk, dabei starke Blutung.

Druckdifferenzen

	I	II
10^h 48′		
11^h 18′	9,5	7,5
11^h 48′	11	9
12^h 18′	10,5	8,5
12^h 48′	12	9
	43	34

Gasraum I = 9,67
» II = 11,25

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen sechs einen Band bilden. Preis dieses Bandes M. 120.—.

Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von **Gelsdorf & Pusch, Berlin SW 48,** Wilhelmstraße 28.

Verantwortlicher Herausgeber: Professor Dr. B. Naunyn, Baden-Baden.

91. Band 6. Heft

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. W. STRAUB**

PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN IN BADEN-BADEN

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN FREIBURG I. BR.

91. Band 6. Heft

Mit 13 Kurven im Text



LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1921

Ausgegeben am 22. November 1921

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen sechs einen Band bilden. Preis dieses Bandes M. 120.—.

Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von **Gelsdorf & Pusch, Berlin SW 48,** Wilhelmstraße 28.

Verantwortlicher Herausgeber: Professor Dr. B. Naunyn, Baden-Baden.

